

UNIVERZITA KARLOVA

Filozofická fakulta

Katedra psychologie



BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Anna Horáková

Exekutivní dysfunkce u poruch schizofrenního spektra

Executive Dysfunction in the Schizophrenia-Spectrum Disorders

Poděkování

Děkuji PhDr. Mabel Rodriguez, Ph.D. za poskytnutí rad pro vypracování této bakalářské práce.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně, že jsem řádně citovala všechny použité prameny a literaturu a že práce nebyla využita v rámci jiného vysokoškolského studia či k získání jiného nebo stejného titulu.

V Praze dne 3. 5. 2020

.....
Anna Horáková

Abstrakt

Schizofrenie je ze značné části geneticky podmíněná. Jednou z heritabilních charakteristik této poruchy je kognitivní deficit, který je do jisté míry detekovatelný i u zdravých sourozenců jedinců se schizofrenií. Jedním z kognitivních deficitů, který je dle recentních výzkumů rovněž kandidátem na to být považován za specifickou heritabilní charakteristiku, je i exekutivní dysfunkce. Exekutivní dysfunkce je korelována se změnami funkční konektivity ve specifických neurálních okruzích. Funkční změny jsou v této bakalářské práci diskutovány a asociovány s výsledky v neuropsychologických testech. Předložený návrh výzkumného projektu si klade za cíl replikovat exekutivní dysfunkce (konkrétně v doménách inhibiční kontroly, pracovní paměti a kognitivní flexibility) u jedinců s diagnózou schizofrenního spektra a jejich příbuzných prvního stupně. V případě replikace tohoto výsledku by exekutivní dysfunkce a její neurální koreláty mohly být považovány jako validní endofenotyp potenciálně využitelný v diagnostice a prevenci této závažné poruchy.

Klíčová slova

exekutivní dysfunkce, endofenotyp, poruchy schizofrenního spektra, schizofrenie, MRI

Abstract

Schizophrenia is from a considerable part genetically conditioned. One of the heritable characteristics of this disorder is a cognitive deficit, which is to the some point even detected in healthy siblings of individuals with schizophrenia. One of the cognitive deficits, which according to recent research is a candidate for its consideration as a specific heritable characteristic as well, is also executive dysfunction. Executive dysfunction is correlated with changes of functional connectivity in the specific neural circuits. In this bachelor thesis, the functional changes are discussed and are associated with results of neuropsychological tests. Submitted research proposal aims to replicate the executive dysfunction (specifically in the domains of inhibitory control, working memory and cognitive flexibility) of schizophrenics and their first-degree relatives. In the matter of replication of this result, executive dysfunction and its neural correlation might be considered as a valid endophenotype, potentially useful in diagnostics and prevention of this serious disorder.

Keywords

executive dysfunction, endophenotype, schizophrenia, schizophrenia-spectrum disorders, MRI

Obsah

ÚVOD	6
LITERÁRNĚ-PŘEHLEDOVÁ ČÁST.....	8
1. SCHIZOFRENIE.....	8
2. EXEKUTIVNÍ FUNKCE	11
2.1 INHIBIČNÍ A INTERFERENCE KONTROLA	12
2.1.1 Vývoj inhibiční a interferenční kontroly	13
2.1.2 Měření inhibiční a interferenční kontroly.....	15
2.1.3 Anatomické a funkční koreláty inhibiční a interferenční kontroly	16
2.1 PRACOVNÍ PAMĚŤ	17
2.2.1 Vývoj pracovní paměti	19
2.2.2 Měření pracovní paměti.....	21
2.2.3 Anatomické a funkční koreláty pracovní paměti	23
2.3 KOGNITIVNÍ FLEXIBILITA	27
2.3.1 Vývoj kognitivní flexibility	28
2.3.2 Měření kognitivní flexibility	28
2.3.3 Anatomické a funkční koreláty kognitivní flexibility	30
NÁVRH VÝZKUMNÉHO PROJEKTU	34
1. CÍLE VÝZKUMU	34
2. DESIGN VÝZKUMNÉHO PROJEKTU	35
3. VÝZKUMNÝ SOUBOR.....	37
4. VÝZKUMNÉ METODY.....	38
5. ZPŮSOB ZPRACOVÁNÍ DAT	39
6. ETIKA NAVRHOVANÉHO VÝZKUMU	40
7. DISKUZE.....	40
ZÁVĚR.....	43
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	45
SEZNAM OBRÁZKŮ.....	54
SEZNAM ZKRATEK	55

Úvod

V této bakalářské práci jsou diskutovány elementární exekutivní funkce (dále jen EF), respektive dysfunkce ve vztahu k poruchám schizofrenního spektra. Na EF je přitom v textu nahlíženo jako na soubor kognitivních schopností, které nám umožňují úmyslně regulovat vlastní prožívání, myšlení a chování s ohledem na cíle při procesu plánování, usuzování, či řešení problémů (Diamond, 2013). Exekuce je pro lidi v běžném životě nezbytná a její úroveň je v pozitivním vztahu k celkové duševní spokojenosti, popřípadě celkové životní úrovni (Moffitt a kol., 2011). V některých případech exekuce selhává. Opakovaně je její dysfunkce replikována u poruch schizofrenního spektra (Gold a kol., 2018). Ačkoliv moderní farmakoterapie umožňuje již relativně úspěšně redukovat přítomnost pozitivních symptomů u jedinců se schizofrenií, exekutivní dysfunkce (a další kognitivní deficity) zůstávají břemenem každodenního života pacientů (Stępnicki, Kondej, & Kaczor, 2018). Budoucí výzkum v této oblasti může vést k zisku poznatků, které budou v terapii kognitivních deficitů stěžejní, i proto jsem si tuto tematiku vybrala pro bližší zpracování.

Schizofrenie¹ je psychotické onemocnění s globální prevalencí přibližně 0,3-0,7 % WHO (2019). Vyznačuje se širokou škálou symptomů, a to včetně kognitivního deficitu (mezi který řadíme i exekutivní dysfunkci). Schizofrenie je z velké části geneticky podmíněna. Dědičné charakteristiky určitého onemocnění, které jsou detekovatelné u pacientů, ale i jejich zdravých příbuzných označujeme jako endofenotypy. Jako signifikantní endofenotyp schizofrenie se v současné době jeví kognitivní deficit, viz. Knytl a kol. (2019) a nebo rozsáhlá meta-analýza Snitz, MacDonald, & Carter (2006). Jedním takovým dalším poměrně specifickým potenciálním endofenotypem by mohla být právě exekutivní dysfunkce, která je do jisté míry detekovatelná i u zdravých sourozenců pacientů se schizofrenií, populaci ve vysokém riziku pro propuknutí tohoto onemocnění (Fryer a kol., 2019; Loeb a kol., 2018). V praxi jsou exekutivní deficity měřeny pomocí neuropsychologických testů. Tyto deficity jsou dále asociovány s alterací funkční konektivity specifických prostorově-organizovaných sítí v mozku. Alterace v aktivitě je v praxi měřena pomocí MRI (popř. jinými zobrazovacími metodami), a to v klidovém stavu (*rest-state*) vs. ve stavu během vykonávání úlohy (*task-state*; Keshavan a kol., 2019).

¹ Ačkoliv se tato práce ve svém výzkumném návrhu (ostatně i v samotném názvu) odvolává na poruchy schizofrenního spektra obecně, demonstrace jednotlivých poznatků v literárně-přehledové části vychází zejména z dat jedinců se schizofrenií, a to vzhledem k absenci dat o exekutivní dysfunkci jedinců diagnostikovaných odlišnou poruchou schizofrenního spektra.

V teoretické části práce je představeno spektrum schizofrenních poruch. Důraz je kladen zejména na představení nejreplikovanějších neuropsychologických a neurofyziologických korelátů schizofrenie. V další kapitole jsou pro potřeby této práce rozděleny exekutivní funkce do tří dimenzí: 1) inhibiční a interferenční kontrola, 2) pracovní paměť, 3) kognitivní flexibilita. V podkapitolách je poté čtenář seznámen s jednotlivými funkcemi podrobněji. Je zde diskutováno, jak probíhá jejich vývoj, dále jsou zde představeny základní neuropsychologické testy pro potřeby měření jejich úrovně a zároveň je porovnávána aktivita v mozku zdravých a schizofrenií diagnostikovaných jedinců v souvislosti s výkonem v jednotlivých exekutivních dimenzích. V diskuzi je dále polemizováno o limitech a případné aplikovatelnosti výsledků vědeckých studií v praxi.

Na případnou aplikovatelnost navazuje i praktická část bakalářské práce, která předkládá výzkumný návrh, jehož obsah má potenciál překonat některé dosavadní limity ve výzkumu, případně klinické psychologické praxi. Testovací design předpokládá, že existují rozdíly v úrovni výkonu v neuropsychologických testech měřících EF mezi schizofrenním spektrem diagnostikovanou a zdravou populací a intermediálním subtypem zdravé populace (sourozenci pacientů s poruchou schizofrenního spektra). Dále předpokládá, že rozdíly jsou pozorovatelné i na úrovni mozkové aktivity. Tyto předpoklady mají být v souladu s výzkumným návrhem testovány a blíže specifikovány.

Tato práce vychází ze zahraničních empirických studií. Teoretický základ většiny zdrojových studií spadá pod obor *neuropsychologie*. V práci bylo preferenčně čerpáno z aktuálních zdrojů - publikace většiny z nich spadá do období posledních dvaceti let. Jedním z kritérií pro výběr citovaných zdrojů je taktéž relevantnost vědeckých časopisů, ve kterých jsou studie primárně publikovány. V práci je citováno podle normy APA (2010).

Literárně-přehledová část

1. Schizofrenie

Během několika posledních desetiletí bylo postulováno velké množství hypotéz, které se pokouší vysvětlit etiologii schizofrenie. Většina se shoduje na tom, že schizofrenie je závažná mnoho-faktorově podmíněná porucha, která se projevuje komplexem různorodých symptomů. Symptomy se dělí na pozitivní (např. deziluze a halucinace), negativní (např. emoční a sociální dysfunkce) a kognitivní (např. dysfunkce pracovní paměti a kognitivní flexibility) WHO (2010). Tam, kde neuro-farmakologický výzkum dnes stále nemá kýžené uplatnění, je léčba negativních symptomů a kognitivních deficitů. Zatímco většina recenzovaných antipsychotik na trhu dokáže redukovat pozitivní symptomy, ostatní symptomy neredukuje vůbec (Stepnicki, Kondej, & Kaczor, 2018), nebo pouze omezeně (Cuesta, de Jalón, Campos, & Peralta, 2009; Snitz a kol., 2005). Tyto symptomy ve výsledku zůstávají břemenem dennodenního života pacientů.

Stejně jako pokročil výzkum výpočetní techniky pro zdokonalování zobrazovacích metod (MRI, PET apod.), pokročil i funkční a strukturální výzkum architektury mozku a jeho aktivity u jedinců s poruchou schizofrenie (Keshavan a kol., 2019). Mozky těchto jedinců jsou charakteristické reorganizací síťové topologie, což má za následek generování narušené komunikace mezi různými regiony na úrovni synaptického propojení. Neurovědci v návaznosti na tuto představu uvažují o projekci tohoto onemocnění v mozku jako o narušeném konektomu, odtud ostatně nabývá schizofrenie přezdívky *syndrom dyskonektivity* (Collin, Scholtens, Kahn, Hillegers, & van den Heuvel, 2017). Kladou si za cíl extrahovat ze sítí různé modely a v nich popsat různé prostorové organizace, které se u jedinců se schizofrenií signifikantně liší od zdravých jedinců. Určité dráhy v mapách synaptických propojení generují určité mozkové funkce (Senden, Deco, de Reus, Goebel, & van den Heuvel, 2014), a to včetně mentálních funkcí, které jsou u jedinců se schizofrenií narušeny. Možnost této lokalizace nám umožňuje sestavit představu o tom, v čem tkví funkční původ manifestovaných deficitů u této klinické populace (Cheng a kol., 2015; Collin, Scholtens, Kahn, Hillegers, & van den Heuvel, 2017; Gollo, Roberts, & Cocchi, 2017).

První revoluční hypotéza diskutující mechanismus vzniku schizofrenních symptomů na poli neurofyzologie se zaměřuje na dysfunkci dopaminových D2 receptorů. Předpoklad je takový, že jsou u jedinců se schizofrenií hyper-excitovány D2 receptory, a to zejména

v oblastech striata. V důsledku zde dochází k přebytku dopaminu (Laruelle a kol., 1996). Striatální hyperdopaminergie koreluje u schizofreniků s pozitivními příznaky. Většina současných recenzovaných antipsychotik snižuje dopaminový výlev právě ve striatu, a tudíž redukuje pozitivní symptomy, nicméně další symptomy (negativní a kognitivní) zůstávají vůči antipsychotikům (vzhledem k zapojení odlišných molekulárních mechanismů působení) rezistentní. Jestliže je mozek jedinců se schizofrenií charakteristický hyperdopaminergií ve striatu, u prefrontálního kortexu (dále jen PFC) je tomu naopak (Paulman a kol., 1990; Slifstein a kol., 2015). Zdá se, že právě hypodopaminergie v PFC souvisí s kognitivními deficity u jedinců se schizofrenií, mezi které řadíme rovněž exekutivní dysfunkce (Carter a kol., 1998; Paulman a kol., 1990; Senkowski & Gallinat, 2015). Je nutno podotknout, že častým schizofrenním fenotypem v souvislosti s výzkumem kognitivních funkcí je v recentních studiích shledána také hyperfrontalita. Tyto rozporuplné závěry mají patrně podklad v diskrepanci testových designů, které se pro měření kognitivních funkcí používají. Snaha o sjednocení výzkumných designů může případné neshody minimalizovat (Manoach, 2003).

Limitace D2 (popřípadě D3) subkortikálních receptorů tedy hraje značnou roli v kontrole pozitivních symptomů. Nevysvětluje však původ negativních symptomů a kognitivního deficitu. Na těchto symptomech se ve větší či menší míře podílí dysregulace v dalších neuro-mediátorových systémech a to např. v systému serotonergním, GABAergním a dále zejména glutamatergním. Schizofrenie je onemocnění, které nelze vysvětlit dysfunkcí jednoho neurotransmiterového systému, nýbrž data ukazují, že jde o dysfunkci na úrovni hned několika výše zmíněných navzájem propojených molekulárních systémů, jejichž součinnost je vzájemně ovlivňována, podmiňována, doplňována (Jankowska a kol., 2019; Yang & Tsai, 2017). Které molekulární systémy to jsou, kde se nachází a jak je modulovat, je ale otázka spíše neurofyziologická. Keshavan a kol. (2019) zdůrazňuje potřebu multi-variátního přístupu ke studiu schizofrenie, a to kombinací hned několika dílčích modelů (genetický, synaptický, neurochemický) a zobrazovacích metod. Neuro-zobrazovací studie mají potenciál testovat predikce generované jednotlivými zdánlivě různorodými modely s cílem vylepšit dosavadní přístupy k diagnostice a léčbě poruch schizofrenního spektra.

V této tezi bude na schizofrenii pohlíženo spíše z neuropsychologického aspektu problému. Východisko této práce je, že ve studiích jsou u jedinců se schizofrenií opakovaně zaznamenávány kognitivní deficity, a to včetně deficitů v exekutivních funkcích (Cavallaro a kol., 2003; Holleran a kol., 2014). Zároveň se zdá, že jsou kognitivní deficity časným

schizofrenním markerem, jelikož se u pacientů ve značné míře objevují již po první psychotické atace (Waltz, 2017). Proto může detekce těchto deficitů sloužit pro časnou diagnostiku této poruchy. Dalším východiskem této práce je fakt, že kognitivní deficity (a potenciálně i exekutivní dysfunkce) se zdají být jednou z dědičných charakteristik poruch schizofrenního spektra, jelikož studie opakovaně zaznamenávají tyto deficity u zdravých sourozenců jedinců s poruchou schizofrenie. Detekce kognitivních deficitů (popřípadě exekutivní dysfunkce) by poté mohla sloužit jako prediktor propuknutí schizofrenie u jedinců s vysokým rizikem (Keshavan a kol., 2019).

2. Exekutivní funkce

V životě se dostáváme do situací, k jejichž zvládnutí potřebujeme rychlou reflexní odpověď. Příkladem, kdy je efektivní neotálet a příliš nepřemýšlet nad důsledky našeho jednání, může být situace, kdy nám vjede auto do cesty a my musíme rychle zabrzdit. Ve využití reflexních nebo naučených odpovědí je naše chování docela podobné zvířatům. Jindy ale potřebujeme tvořit umění, vědecké hypotézy nebo přednést společenský projev. V tu chvíli je nutná funkční exekuce, která je v podobě, ve které je diskutována v této práci, ryze humánním atributem. Pojem exekutivní funkce sdružuje komplex kontrolních mechanismů, které modulují mentální operace a více či méně se podílí na regulaci dynamiky kognice jako takové (Diamond, 2013). EF jsou v pozitivním vztahu ke kreativnímu divergentnímu myšlení (Heinonen a kol., 2016), fluidní (Ren, Schweizer, Wang, Chu, & Gong, 2017) či sociální inteligenci (Hurtado, Triviño, Arnedo, Roldán, & Tudela, 2016).

S plně funkčními EF se nerodíme jako je tomu např. u reflexních oblouků. Vývoj EF je otázkou raného dětství (např. plánování pohybu u kojenců je ve vztahu k úrovni EF během pozdějšího života; Gottwald, Achermann, Marciszko, Lindskog, & Gredebäck, 2016; Koziol & Lutz, 2013) ale i brzké dospělosti (Carriedo, Corral, Montoro, Herrero, & Rucián, 2016). EF jsou v podstatě evoluční novinkou, která se poprvé (v podobě plně prospektivních zdrojů) vyvinula až u lidí. Tyto funkce nám umožňují v dnešní poměrně konkurenčně nabitě době obstát. Obstát s kreativitou, spořivostí a racionalitou, která je nám lidem na rozdíl od zvířat velmi blízká. Longitudinální studie ukazují, že předčasně narozené děti vykazují deficity v EF (Taylor & Clark, 2016). Ale také starší lidé v důsledku procesu přirozené neurodegenerace vykazují narušenou schopnost tyto funkce uplatňovat v běžném životě (Harada, Natelson Love, & Triebel, 2013). Není se co divit, značný podíl těchto funkcí je “usazen” v prefrontálním kortexu – evolučně nejmladším oddíle nervové soustavy. Tento oddíl je zpravidla nejvíce zranitelný a k narušení funkcí, které zaštiťuje, dochází u většiny neuropsychologických (Gruner & Pittenger, 2017) a některých neurologických (Craig a kol., 2016; Tiel a kol., 2019) onemocnění. Výjimkou nejsou ani poruchy schizofrenního spektra (Gold a kol., 2018).

Důležitost EF si můžeme demonstrovat na notoricky známém případě pacienta Phinea Gage z 19. století. Úraz, který pacientovi zasáhl značný podíl levého i pravého frontálního laloku byl jedním z prvních neuropsychologických podkladů pro studium neurobiologické podstaty lidské osobnosti. Pacient k tehdejší senzaci přežil. Po úrazu ale trpěl tzv.

frontálním, chceme-li exekutivním syndromem. Mimo jiné u něj chyběla kontrola a regulace chování, jež je právě připisována na vrub exekuci, která je primárně lokalizována ve frontálním laloku (Macmillan, 2000). Jemnější analýza funkce frontálních struktur později ukázala, že exekuce jako celostní funkce je obsažena zejména v prefrontální kůře frontálního laloku. Jednotlivé subtypy EF se pak detailněji odlišují co do míry zapojení ostatních oblastí v mozku (Minzenberg, Laird, Thelen, Carter, & Glahn, 2009). Zdá se, že se do určité míry funkční východiska pacientů frontálního syndromu a schizofrenního spektra překrývají (Ferrara, Freda, Massa, & Carratelli, 2006; Ziauddeen, Dikken, Kipps, Hodges, & McKenna, 2011). Není se co divit vzhledem k tomu, že dysfunkce PFC byla u schizofrenie poměrně jednoznačně zmapována a následně i v mnoha studiích replikována (Datta & Arnsten, 2018; Zhou, Fan, Qiu, & Jiang, 2015).

Nejčastěji jsou EF uměle diferenciovány do třech základních elementárních dimenzí, které tvoří podklad pro tzv. vyšší exekutivní funkce. Do první skupiny spadá inhibiční a interferenční kontrola. Inhibiční kontrolou rozumíme sebekontrolu a související rezistenci k impulzivnosti. Interferenční kontrolou rozumíme kognitivní inhibici ve smyslu regulace selektivní pozornosti. Další dimenzi zaujímá pracovní paměť, a to zejména její aktualizace a monitorování. Do poslední skupiny řadíme kognitivní flexibilitu jakožto schopnost vědomě přepínat mezi různými mentálními nastaveními (Diamond, 2013).

2.1 Inhibiční a interferenční kontrola

Inhibiční kontrola (dále jen IC) nám v běžném životě umožňuje korigovat pozornost, chování a myšlenky (to vše v rámci exekutivní *top-down* regulace). Dále nám umožňuje formovat emoční reaktivitu do podoby, ve které je společností akceptována (Diamond, 2013). IC v zásadě funguje jako zpětná brzda vrozených impulsů a návyků, které běžně vykonáváme automaticky, tedy bez vnitřní kontroly, a k jejichž potlačení je třeba exekutivní aktivita. Když zastánci klasického a později i operantního podmiňování vysvětlovali podstatu lidského chování pouze na bázi naučených zvyků kontrolovaných vnějšími proměnnými, opomenuli právě existenci regulace exekutivní kontrolou, jež nám umožňuje doposud zavedené návyky rozbourat a kontrolovat nezávisle na vnějším prostředí.

Kontrola vlastní pozornosti je korigována na úrovni selekce vjemů, kterým subjektivně a vědomě přisuzujeme váhu. Tak např. během učení na zkoušky musí student velmi aktivně a selektivně zaměřovat pozornost na vstřebávané informace, zatímco

paralelně inhibuje pozornost vůči rušivým stimulům (procházející davy, hluk aut, šumění listů). IC myšlenek spočívá ve vědomém potlačení nepříjemných či rušivých mentálních reprezentací vymykajících se osobním a/nebo sociálním normám. Mentálními reprezentacemi přitom rozumíme aktuálně zpodobňované vzpomínky či představy. Kontrola nad vlastním chováním je důležitá pro rezistenci vůči zkratkovitému uspokojování vlastních potřeb tam, kde se toto jednání jeví jako krátkozraké a přičící se dlouhodobějšímu cíli (Diamond, 2013).

Vyšší či nižší míra IC se uplatňuje, když je člověk uražen, ale dokáže potlačit impulzivní agresivní zpětnou reakci, když dokáže šetřit peníze na dlouhodobější plány, nebo když dokáže zformovat svůj vlastní názor až po vyslechnutí všech aspektů dané problematiky. Člověku, který opakovaně porušuje dietu, selhává jeho funkce IC.

2.1.1 Vývoj inhibiční a interferenční kontroly

IC nejen, že podléhá fylogenetickému vývoji v evolučním měřítku, ale i z ontogenetického hlediska prochází v rámci individuálního vývoje značnými změnami. Pro malé děti je IC disproporčně obtížnější oproti dospělým jedincům. Děti ve věku 6 až 13 let skórují relativně hůře v testech IC, které vyžadují vyšší kognitivní nároky (tzn. inkongruentní úlohy), než dospělí. Problematiku kongruentních vs. inkongruentních úloh přiblížím na příkladu *Stroopova testu*. Kongruentní úloha má téměř nulové požadavky na inhibici kognitivní interference – v této úloze participanti čtou černou barvou sepsaná slova, která reprezentují jména jednotlivých barev. V navazující kongruentní úloze participanti pojmenovávají barvy při absenci slov. Exekutivně nejnáročnější je pak inkongruentní úloha – participanti pojmenovávají barvy textu nezávisle na slovech, které inkonzistentně reprezentují barvu odlišnou. U dospělých není pozorován tak výrazný rozdíl v míře kognitivních požadavků na kongruentní vs. inkongruentní úlohy, který je zaznamatelný ještě u dětí ve 13 letech – zatímco kongruentní úlohy totiž nevyžadují IC, u inkongruentních úloh už je nezbytná. Se zvyšujícími se požadavky úlohy se u dospělých na úkor redukce chybovosti odpovědí zvyšuje reakční čas, zatímco u dětí zůstává reakční čas relativně stejný, přičemž akurátnost odpovědí je narušena (Davidson, Amso, Anderson, & Diamond, 2006).

Relativně vyšší nároky přitom kladou na dětské respondenty úlohy, které vyžadují čistě pouze IC, zatímco ty, které kromě IC vyžadují paměť, se zdají být pro děti oproti dospělým relativně méně náročné. Celkově ale úroveň IC nepodléhá během vývoje pouze

(ne)konstantnímu zlepšení. Úpadek ve správnosti a rychlosti zpracování informací v rámci IC můžeme pozorovat u dospělých okolo 60 let. Vztah věku a úrovně IC lze na základě výsledků studie (Kray, Eber, & Lindenberger, 2004) charakterizovat křivkou v podobě invertovaného *U*. Zdá se, že tento vztah ale platí pouze u kongruentních úloh. U inkongruentních úloh se předpokládá, že starší dospělí si udržují relativně stabilní úroveň výkonu díky využití verbálně-mentálních vodítek, jejichž aplikovatelnosti je nabyto dlouhověkými zkušenostmi.

Jednoduchá zkouška, která testuje úroveň IC chování u malých dětí je klasický *Marshmallow test* (Mischel & Ebbesen, 1970). Princip je v tom, že pakliže je dítě schopno odložit momentální uspokojení (jeden marshmallow bonbon) pro pozdější dalekosáhlejší uspokojení (dva marshmallow bonbony), je předpokládáno, že má vyvinutější IC chování, než kdyby momentální uspokojení nebylo schopno odložit. Zdá se, že tato seberegulační schopnost se dá u malých dětí do jisté míry intervenovat kognitivním tréninkem, a tím snížit zranitelnost dětí v budoucím životě (Murray, Theakston, & Wells, 2016).

Úroveň IC v dětství se zdá být validním prediktorem životní kvality v dospělosti. Tak např. výsledky longitudinální studie (Moffitt a kol., 2011) o 1000 dětech narozených ve stejném roce ve stejném městě demonstrují, že děti, které měly na základě testů lepší IC ve 3 až 11 letech (měly vyšší frustrační toleranci, podléhaly méně distrakcím, dokázaly odložit momentální uspokojení a vykazovaly perzistentní chování vedoucí k dosažení vytyčeného cíle) na střední škole s větší pravděpodobností dostudovaly a vykazovaly nižší míru riskantního chování v podobě kouření a zneužívání drog. Celkově vykazovaly nižší míru antisociálního chování, mimo jiné měly i střidmější kriminální záznamy. Dále vykazovaly v budoucnu lepší mentální i fyzické zdraví – s menší pravděpodobností trpěly nadváhou, vysokým krevním tlakem, sexuálně přenosnými infekcemi a dýchacími problémy. Děti se silnější IC měly v dospělosti vyšší plat a vykazovaly vyšší životní stabilitu, co víc, byly obecně šťastnější. Výsledky této studie nasvědčují, že IC je kritický prvek, který tvoří základní kámen pro strukturu našeho chování a případné posílení této funkce (např. tréninkem) může fungovat jako preventivní faktor pro mnohá negativní životní rozhodnutí s nezvratitelnými důsledky.

2.1.2 Měření inhibiční a interferenční kontroly

Úroveň IC je v praxi měřena neuropsychologickými testy. Limitace měření IC je taková, že mnohdy nelze testovat izolovaně IC nezávisle na ostatních (exekutivních) funkcích jako např. pracovní paměti. Požadavky na ostatní funkce lze pouze minimalizovat. V této kapitole uvádím nejčastěji replikované testy měřící v praxi IC, jež tyto požadavky alespoň částečně splňují.

Antisakadická úloha

Jedním z nejčastěji používaných testů pro měření IC je tzv. *antisakadická úloha*. Správné provedení úlohy předpokládá potlačení reflexního sakadického pohybu očí (jinak taky prepotentní odpovědi) směrem k vizuálnímu podnětu prezentovanému v periférii a naopak, vyžaduje zaměření pohledu opačným směrem, než je stimul projektován, to vše při počáteční fixaci bodu ve středu obrazovky (Hutton & Ettinger, 2006). Správné provedení testu je zároveň vázáno na volní kontrolu chování (při narušení pozorujeme prosakadické chyby a/nebo abnormálně delší reakční čas), jejíž neurobiologický podklad je usazen zejména ve fronto-striatálním neurálním propojení. Fronto-striatální síť je v této úloze nezbytná pro potlačení automatického očního pohybu směrem ke stimulu (Raemaekers a kol., 2002).

Signifikantně horší výkon oproti zdravým jedincům (větší počet chyb a delší reakční čas) zaznamenáváme v této úloze u jedinců se schizofrenií (Harris, Reilly, Thase, Keshavan, & Sweeney, 2009; Reilly a kol., 2014; Reuter, Rakusan, & Kathmanna, 2005). Co více, zdraví příbuzní jedinců se schizofrenií prvního stupně se s jejich výkonem řadí mezi jedince se schizofrenií a zdravou kontrolu (vykazují tzv. intermediární fenotyp), z čehož vyvstává, že narušená IC (přesněji narušený výkon v *antisakadické úloze*) je v závislosti na míře heritability možným schizofrenním endofenotypem (Radant a kol., 2010; Reilly a kol., 2014).

U pacientů se schizofrenií jsou antisakadické latence a chyby asociovány se změnami v aktivitě fronto-thalamo-parietálního neurálního okruhu (viz. kapitola 2.1.3; Herweg a kol., 2014).

Go/No-Go test

Dalším neuropsychologickým testem, který je využíván pro studium inhibice, je *Go/No-Go* test. Správné provedení této úlohy vyžaduje po subjektu rychlou odpověď na adekvátní stimul (*Go* podmínka; např. písmeno *X*) a zároveň potlačení odpovědi na neadekvátní stimul (*No-Go* podmínka; např. písmeno *K*) a je závislé na aktivitě pravého inferiorního frontálního gyru (dále jen rIFG; Steele a kol., 2013). Podobně jako u jiných studií, které testují inhibiční funkce, i u testu *Go/No-Go* demonstrují data sníženou aktivaci pravého ventro-laterálního PFC (lokalizovaného na rIFG) u populace se schizofrenií oproti populaci zdravé během *No-Go* podmínky (Fryer a kol., 2019; Kaladjian a kol., 2007). Během *Go* podmínky poté jedinci se schizofrenií a jejich příbuzní prvního stupně vykazují pomalejší a variabilnější reakční čas oproti kontrolní skupině (Fryer a kol., 2019).

2.1.3 Anatomické a funkční koreláty inhibiční a interferenční kontroly

Behaviorálně-inhibiční deficity jsou u jedinců se schizofrenií doprovázeny změnami v mozkové aktivitě během klidového stavu ve specificky kognitivních neurálních okruzích. Existují dva hlavní předpoklady – narušená IC může být asociována s narušenou aktivitou exekutivní dráhy a/nebo somatosenzorické dráhy, která zaštiťuje motorickou složku odpovědi a která je v některých testech IC (*Go/NoGo*, *antisakadická úloha*) nezbytná. Ve studii (Herweg a kol., 2014) je demonstrováno, že zvýšená chybovost v IC u jedinců se schizofrenií je spíše asociována s dominantně slabší funkční konektivitou v exekutivním fronto-thalamo-parietálním systému, než s alterací v somatosenzorických oblastech jako jsou např. okulomotorický region *frontal eye field* (FEF) nebo izolovaný thalamus. Fronto-thalamo-parietální systém nám nicméně nespecifikuje přímo lokalizaci inhibiční (dys)funkce, tato dráha je totiž funkčně generalizována pro EF jako unitární jednotku.

Když se na alterace v mozku při narušené IC podíváme ještě detailněji, zjistíme, že zásadní roli v procesu IC hraje (v souvislosti se sakadickou úlohou zmiňovaný) rIFG, který zodpovídá za rapidní adaptaci ve prospěch inhibice momentálně salientního stimulu (Aron, Robbins, & Poldrack, 2004). Jedinci se schizofrenií vykazují behaviorálně-inhibiční deficity, které jsou nejčastěji asociovány s funkčními abnormalitami právě v této oblasti. V praxi to znamená, že zmíněná oblast vykazuje během expozice stimulu vyžadujícímu IC oproti kontrolní skupině signifikantně sníženou hemodynamickou odpověď (Aron, Fletcher,

Bullmore, Sahakian, & Robbins, 2003; Jacobson McEwen a kol., 2014; Tsujii, Mikawa, Adachi, Hirose, & Shirakawa, 2018).

Během procesu IC dochází u jedinců se schizofrenií dále ke změnám v komunikaci mezi anteriorním cingulárním kortexem (dále jen ACC) a mediálním PFC (dále jen mPFC), jejichž funkční rozpojení je podmínkou pro rychlou reakci, pakliže se v daný okamžik IC stane náhle irelevantní a je vyžadováno salientní odpovědi jako je tomu např. během „Go“ podmínky (Fryer a kol., 2019). Podobnými výsledky jako jedinci diagnostikovaní schizofrenií taktéž disponují jejich příbuzní prvního stupně (Ranlund a kol., 2016). V souladu s hypotézou o nezbytnosti IFG během IC jsou i výsledky studie pacientů s narušenou IC v závislosti na lézi v pravém frontálním laloku, která je asociována s narušením šedé mozkové hmoty IFG (Aron a kol., 2003). Co více, alterace v IFG a orbito-frontálních oblastech (zaktivovaných při procesu rozhodování) u jedinců se schizofrenií koreluje s vyšším výskytem suicidálního a agresivního chování, které není regulováno adekvátní IC. Zajímavé je, že výsledky meta-analýzy (Richard-Devantoy, Orsat, Dumais, Turecki, & Jollant, 2014) nasvědčují, že u jedinců se schizofrenií existují alterované neurální okruhy společné jak pro suicidální, tak pro homicidální chování. Výsledky dále nasvědčují existenci neurokognitivního podkladu pro rizikové chování u schizofrenie.

Užívání marihuany může indukovat u zdravých i nezdravých jedinců psychotické symptomy a zvyšuje pravděpodobnost propuknutí schizofrenie u predisponovaných jedinců. Pod vlivem marihuany dochází u subjektů mimo jiné k narušení IC, které se projevuje zvýšeným výskytem impulzivního chování. Ve studii (Bhattacharyya a kol., 2015) byly účinky psychoaktivní složky delta-9-THC testovány na skupině zdravých mužských participantů. Tito participanté jeví známky psychotických symptomů (včetně narušené inhibiční kontroly) a mimo jiné demonstrovali narušenou funkční konektivitu rIFG (v souladu s výsledky jedinců se schizofrenií).

2.1 Pracovní paměť

Pracovní paměť (dále jen WM) je další korovou dimenzí EF. Poprvé byl koncept vysvětlující rámec této funkce představen více než padesát let zpátky, přesto se zájem o její výzkum vzhledem k moderní době, ve které žijeme a která klade větší a větší důraz na zapojení kognitivních funkcí v běžném (osobním i profesním) životě, zvedá. WM je v podstatě souborem mechanismů, díky kterým dokáží zdraví jedinci udržet informaci

v mysli a případně s ní patřičně mentálně operovat a to i přesto, že informace už není více percepce přístupná (Baddeley & Hitch, 1994).

Jestliže chceme porozumět naší oblíbené knize nebo třeba jen konkrétnímu odstavci, jedné izolované větě, potřebujeme mít u čtení funkční WM, která je nezbytná pro aktualizaci veškerých v čase se rozvíjejících informací. Počítání matematických příkladů není výjimkou, stejně tak běžné denní aktivity. Tak např. během nakupování máme tendenci si v hlavě vytvářet mentální reprezentaci seznamu zboží, které potřebujeme. V této reprezentaci jsme schopni díky WM škrtnout jednotlivé položky, které ukládáme do nákupního košíku, a aktualizovat náš mentální nákupní seznam, až už ho můžeme vyhodit do koše, tzn. zbavit se mentální reprezentace, která již není více relevantní. Všichni z nás čelíme denně důležitým i zdánlivě jednoduchým rozhodnutím - jejich společný prvek na úrovni, která mnohdy uniká naší vědomé pozornosti, je právě WM. Ke každému jednotlivému rozhodnutí totiž vede mentální analýza jednotlivých pro a proti daného problému, přičemž vztahy mezi nimi jsou zobrazovány v WM (Diamond, 2013).

Pracovní paměť vs. krátkodobá paměť

Od WM se významně liší krátkodobá paměť. Přestože jsou pracovní a krátkodobá paměť součástí odlišných neurálních subsystémů, jedna za druhou jsou často chybně zaměňovány. WM je vyšší stupeň krátkodobé paměti, protože umožňuje nejen udržet informaci v mysli, ale zároveň s ní i mentálně manipulovat, zatímco krátkodobá paměť nám neumožňuje manipulaci s informacemi a slouží pouze jako dočasná úschovna verbálních a vizuálně-prostorových informací. WM se oproti krátkodobé paměti vyvíjí se zpožděním a zpravidla během procesu stárnutí degeneruje dříve (Diamond, 2013).

Pracovní paměť vs. inhibiční kontrola

WM a IC jsou vzájemně úzce funkčně propojeny. Většinou pracují společně a pouze výjimečně je u řešení úloh využívána pouze jedna z těchto funkcí. Jestliže mám inhibovat a kontrolovat své vlastní chování, musím vědět (na základě WM), které konkrétní chování a podle jakého vzorce má kontrole podléhat. IC v reálném životě řídíme podle různých sociálních norem a pravidel. Pravidla můžeme aplikovat jen tehdy, pokud si je pamatujeme. Na druhou stranu pro manipulaci reprezentací uložených v WM je kritická schopnost inhibovat irelevantní reprezentace a zaměřit se na ty relevantní. Obtížnější matematické

úlohy, k jejichž zdárnému vypracování je využívána vizualizace vzorců a vztahů v WM, jsou závislé na vyšší míře IC, jejíž selhání nám znemožňuje adekvátně vizualizovat mentální proces, který doprovází výpočet. WM není nevyčerpatelná (Crawford, Landy, & Salthouse, 2016). Jelikož má každý z nás omezenou kapacitu WM, je potřeba její obsah aktualizovat a pomocí IC se zbavovat více nerelevantních informací (Diamond, 2013).

Multi-komponentní model pracovní paměti

Podle charakteru obsahu WM rozdělujeme tuto funkci na paměť verbální a neverbální (jinak také vizuálně-prostorovou). Vůbec první, kdo koncept WM představil světu, byli pánové Baddeley a Hitch, a to formou multi-komponentního dynamického modelu (Baddeley & Hitch, 1994). Tento model zůstává na poli psychologie WM nejcitovanějším i nyní. *Fonologická smyčka* zaštiťuje obsah verbální WM, zatímco *vizuálně-prostorový zápisník* zaštiťuje obsah vizuálně-prostorové WM. *Centrální exekutiva* tvoří kontrolní systém, který je založený na pozornosti. Kontrolní systém manipuluje a procesuje informace (ať už verbální či vizuální) pro následnou práci vyšších a nadřazených procesů jako je např. řešení problémů či rozhodování. Později byl do modelu začleněn *epizodický buffer* sloužící zejména k dočasnému uchování a integraci informací různého senzorického původu (viz. kapitola 2.2.3; Baddeley, 2010).

2.2.1 Vývoj pracovní paměti

Neo-Piagetáni po vzoru samotného Piageta předpokládají (a množství recentních výzkumů je s tímto předpokladem v souladu) že vývoj WM je klíčový pro relativní kognitivní růst od narození až po dospělost. Zprvu mají děti schopnost díky WM reprezentovat v mysli jednotlivé koncepty. Tato schopnost je během života zdokonalována – později lze s koncepty manipulovat. Již malé děti (včetně batolat) jsou schopny jednoduše udržet jednu, dvě informace v mysli po určitou časovou periodu, z čehož vyplývá, že se WM (a paměť obecně) začíná (oproti ostatním EF) vyvíjet relativně brzy v životě (Diamond, 1995). Už ale o poznání pomalejším tempem se u dětí vyvíjí samotná schopnost mentálně manipulovat s těmito informacemi (Cowan, AuBuchon, Gilchrist, Ricker, & Sauls, 2011; Luciana, Conklin, Hooper, & Yarger, 2005).

Na procesování WM se podílí mnoho navzájem propojených anatomických a zároveň funkčních komponent v mozku. Jestliže předpokládáme, že během života dochází

k zefektivnění WM, vyvstává otázka, který z komponent WM vývojové progresi podléhá. Touto otázkou se zabývali ve studii (Cowan, Li, Glass, & Scott Sauls, 2018), kde byla testována schopnost kombinovat vizuální a akustické podněty v WM. Došli k závěru, že děti ve věku od 7 až 13 let do dospělosti podléhají vývoji jednotlivých modalit, chceme-li, kódově specifických komponent (fonologická smyčka, vizuálně-prostorový náčrtník), spíše než vývoji centrální exekuce. V jiných studiích (Ristic & Enns, 2015) je zas kladen důraz na vývoj pozornostní složky WM během života, což nasvědčuje, že flexibilní element, který stojí za progresí WM, by mohla být naopak centrální exekuce. Inter-individuální rozdíly by poté spočívaly v tom, jak flexibilně a efektivně dokáže člověk pozornost během výkonu do procesu zapojovat. O mechanismech, které stojí za inter-individuálními rozdíly, nicméně prozatím nelze dělat jednoznačné závěry.

Další studie reportuje, že úroveň selektivní pozornosti u dětí pozitivně koreluje s kapacitou WM (Plebanek & Sloutsky, 2019). Vyšší funkce u dětí (jako např. analogické usuzování) jsou závislé na kognitivní kapacitě. Konkrétně u dětí ve věku 5 až 11 let WM predikuje schopnost usuzovat na vztahy mezi reprezentacemi (Simms, Frausel, & Richland, 2018). Meta-analýza (Rhodes & Cowan, 2018) vyvozuje závěr, že pozornost je během WM opravdu důležitá do té doby, než se zvýší nároky na výkon, poté subjekt aktivně stahuje informace z WM a uvolňuje v ní prostor tím, že do procesu zapojuje (skrže epizodický buffer) složku dlouhodobé paměti. Čili jedná se o jakýsi mechanismus údržby WM. Mechanismus šetření kapacity WM za účelem zefektivnění výkonu potom u každého podléhá individuálnímu vývoji. Výsledky studie (Nissim a kol., 2016) demonstrují, že kortikální degradace v pravých frontálních regionech může zodpovídat (mimo jiné) za úpadek ve výkonu WM během stáří.

Slabý výkon v WM u adolescentů je prediktor pro budoucí problémové chování – např. progresivní zneužívání drog (Khurana, Romer, Betancourt, & Hurt, 2017). Úroveň WM, která, zdá se, není ve vztahu k socioekonomickému statusu, zároveň predikuje dlouhodobý akademický úspěch u dětí (Alloway, Alloway, & Wootan, 2014).

Možností, jak posílit WM, jsou např. různé tréninkové programy. Efektivita je pozorovatelná zejména při tréninku vizuální WM, zatímco u verbální WM výsledky zůstávají rozporuplné. Efekty tréninkových programů se na základě meta-analýzy (Melby-Lervåg & Hulme, 2013) jeví krátkodobé a jen obtížně uplatnitelné na komplexnější mentální schopnosti.

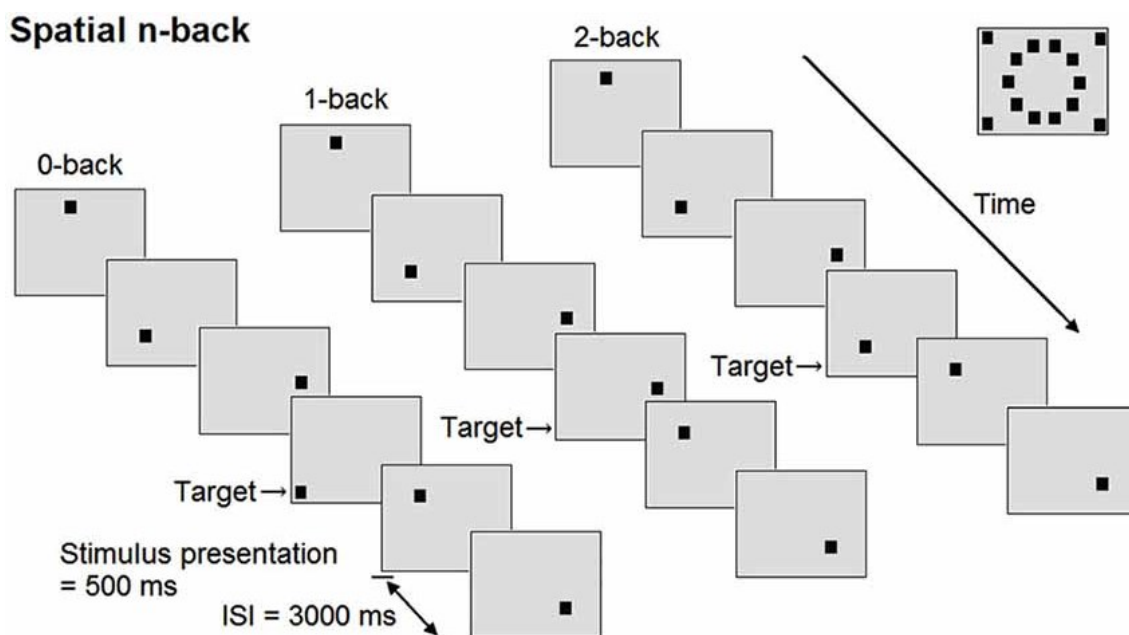
Proč ale vůbec WM podléhá vývoji? Vyvíjí se primárně, aby člověk mohl díky pozornosti udržet více informací v mysli, nebo se vyvíjí tak, aby člověk mohl udržet stejné množství informací v mysli bez toho, aniž by musel zapojovat pozornost (s cílem redukovat energetické nároky)? Ani na tuhle otázku zatím, zdá se, není jednoznačná odpověď.

2.2.2 Měření pracovní paměti

Studie, které jsou konstruovány za účelem měření úrovně WM, jsou založeny na různých paradigmatech a testových designech. Zpravidla je WM měřena pomocí neuropsychologických testů. Výsledky většiny studií konzistentně demonstrují, že jedinci diagnostikovaní se schizofrenií v WM oproti kontrole selhávají. Selhání WM je korelováno s celkovou desorganizací a negativními příznaky u pacientů (Cameron a kol., 2002). Zároveň existuje pozitivní korelace mezi výkonem v testech WM a užíváním antipsychotik u psychotických jedinců (Frydecka a kol., 2014).

N-back úloha

Takovým nejčastěji citovaným testem s relativně vysokou validitou je *n-back* úloha. Modifikovaná *n-back* úloha vyžaduje po subjektu monitorování sekvenčně prezentovaných podnětů (např. dnů v týdnu) na obrazovce počítače. Subjekt má po vyzvání za úkol vybavit si položku o *n* stupňů prezentovanou dříve (*0-2*). Během *0-back* podmínky je subjekt vyzván, aby motoricky reagoval tehdy, když se na obrazovce objeví stimul, který byl na začátku pokusu stanoven jako podmínka. Výsledek během *0-back* podmínky slouží jako kontrola. Během *1-back* podmínky je subjekt vyzván, aby na stimul reagoval tehdy, pokud je identický se stimulem, který byl prezentován o jednu sekvenci dříve. Exekutivně nejnáročnější je pak v této úloze *2-back* podmínka (vyžaduje nejintenzivnější zapojení dorzolaterálního PFC – dále jen DLPFC), při níž je subjekt vyzván, aby reagoval na prezentovaný stimul tehdy, pokud je identický se stimulem prezentovaným o dvě sekvence dříve (León-Domínguez, Martín-Rodríguez, & León-Carrión, 2015).



Obrázek 1: Schématické zobrazení protokolu prostorové *n-back* úlohy. ISI= interval mezi stimuly (Vermeij, Beek, Reijds, Claassen, & Kessels, 2014).

Zdá se, že v závislosti na závažnosti klinických příznaků u schizofrenie je u subjektů snížena maximální úroveň výkonu při různých podmínkách. Zatímco při *0-back* podmínce jedinci se schizofrenií oproti kontrolní skupině takřka nejeví signifikantní rozdíly ve výkonu, při náročnějších podmínkách (*2-back*) je již jejich výkon signifikantně narušen, přičemž maximální aktivita v DLPFC nastává u jedinců se schizofrenií (na rozdíl od kontroly) již u podmínek s relativně menšími nároky na WM. Po dosažení maximálního výkonu se u náročnějších podmínek naopak aktivita v DLPFC u schizofreniků oproti kontrole snižuje. Tato funkce je pak charakteristická vztahem v podobě reverzního *U*. Stejný vztah nicméně neplatí u aktivity parietálního kortexu a ACC (Jansma, Ramsey, van der Wee, & Kahn, 2004).

Backward-digit span úloha

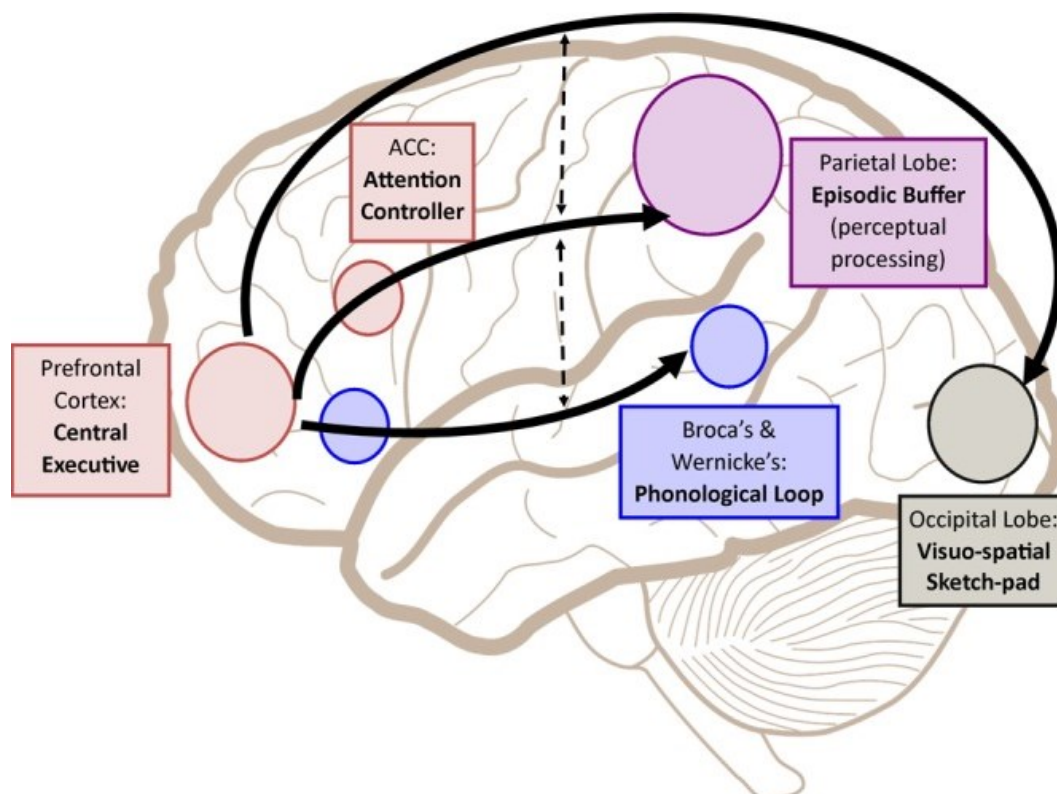
Pro měření WM se dále např. využívá *backward-digit span* úloha, která spočívá v opakování zadaných položek v reverzním pořadí. Tato úloha totiž na rozdíl od *forward-digit span* úlohy nevyžaduje pouze udržení číslic v paměti a jejich následné přeřikání (což by měřilo krátkodobou paměť závislou na hipokampu), ale subjekt zároveň pracuje s konkrétním pravidlem (přeřikat položky v reverzním pořadí, než byly řečeny), které musí v rámci WM aplikovat. Tak např. přeřikání zadaných číslic (9,4,6,5) v numerickém pořadí

(4,5,6,9) je typickým příkladem využití WM. Selhání jedinců se schizofrenií jak ve verbálních, tak i vizuálně-prostorových doménách ve *span* úlohách nasvědčuje tomu, že podvědomí o narušení výkonu izolovaných složek WM lze generalizovat na obě funkční domény (Chey, Lee, Kim, Kwon, & Shin, 2002).

2.2.3 *Anatomické a funkční koreláty pracovní paměti*

WM se zdá být v mozku distribuována do několika prostorově oddělených regionů. Tak např. akustické a verbální informace aktivují Brocovo a Wernickeho centrum řeči, která dominují v levé hemisféře. Vizuálně-prostorová informace namísto toho aktivuje zejména pravou hemisféru. Zdá se, že podobně jako je fronto-parietální síť involvovaná v IC, sehrává i u WM důležitou roli. Když se na tuto neurální síť podíváme detailněji, zjistíme, že dominantními složkami jsou zejména DLPFC, ACC a parietální kortex (dále jen PAR). Přičemž DLPFC reprezentuje exekutivní kontrolu v úlohách, které kladou požadavky na manipulaci reprezentací ať už verbálního, či vizuálně-prostorového charakteru. Manipulaci předchází integrace reprezentací, tu má na starosti frontopolární kortex (Kim, Kroger, Calhoun, & Clark, 2015). Jako pozornostní kontrolér se v neurální síti WM chová ACC, jež v závislosti na požadavcích úlohy reguluje zaměření pozornosti tak, aby došlo k adaptaci na situačně-relevantní informace (Osaka a kol., 2003). V neposlední řadě nelze opominout PAR, v literatuře v souvislosti s WM často citovaný jako epizodický buffer (Baddeley, 2000), který slouží jako pracovní platforma pro senzorické, respektive percepční zpracování informací. Nutno podotknout, že segregace jednotlivých anatomických elementů WM vede

k celkovému selhání této dynamické funkce, která je na komunikaci zmíněných anatomických oddílů kriticky závislá.



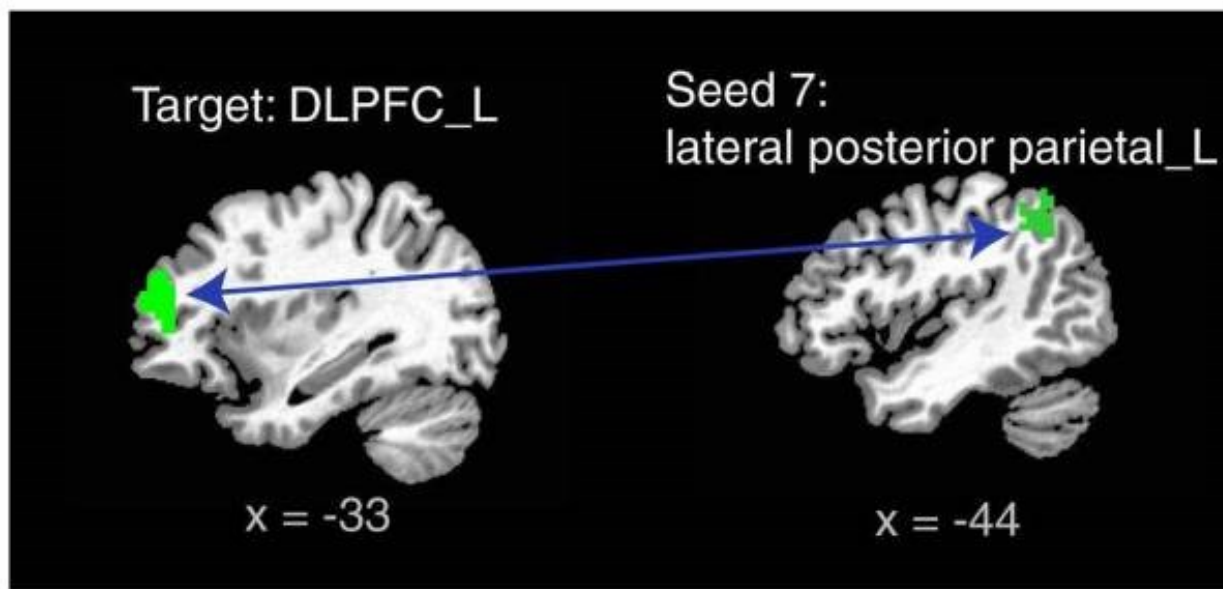
Obrázek 2: Multi-komponentní model pracovní paměť. Zobrazení funkčních a prostorových vztahů v mozku v komunikaci jednotlivých složek multi-komponentního modelu pracovní paměti podle Baddeleya (Chai, Abd Hamid, & Abdullah, 2018).

K funkčním anatomickým elementům WM jsou dle recentních studií taktéž řazena již podstatně strozeji citovaná bazální ganglia, která obecně hrají roli v bdělosti a zaměření pozornosti na konkrétní cíl. V rámci WM pravděpodobně hrají důležitou roli zejména během fáze kódování (Chang, Crottaz-Herbette, & Menon, 2007; Moore, Li, Tyner, Hu, & Crosson, 2013). Lze tedy předpokládat, že se WM netýká pouze kortikálních oblastí, přičemž větší, či menší míru aktivity během procesu WM můžeme pozorovat i v subkortikálních a pravděpodobně i jiných evolučně starších oblastech mozku.

Narušená funkční konektivita doprovází výkon WM u jedinců se schizofrenií. Dodnes se ale zdaleka ne všechny studie shodují na tom, které regiony v mozku (a jak) mají aktivitu alterovanou (ať už během klidového stavu, či stavu během výkonu). Některé studie demonstrují sníženou aktivitu bilaterálního DLPFC (Dauvermann a kol., 2017; Glahn a kol., 2005), zatímco jiné demonstrují v různých oblastech aktivitu zvýšenou. Zdá se totiž, že

celkovou hypofrontální aktivitu u jedinců se schizofrenií kompenzuje zvýšená aktivita v ACC a levém frontálním pólu (Glahn a kol., 2005).

Při zapojení WM se u zdravých jedinců aktivuje fronto-parietální dráha. Tato funkční konektivita poskytuje na poli neuropsychologie mimo jiné důkaz o validitě multi-komponentního modelu WM, který aktivaci této dráhy předpokládá (Sanford, Whitman, & Woodward, 2020).



Obrázek 3: Oblasti frontoparietální dráhy. Zeleně označené regiony na MRI snímku mozku zobrazují umístění dvou hlavních funkčně propojených komponent pracovní paměti. Vlevo dorsolaterální kortex (DLPFC_L) a vpravo laterální posteriorní parietální kortex (lateral posterior parietal_L). Aktivita mezi těmito dvěma oblastmi je pozitivně korelována s přesností v *n-back* úloze měřící pracovní paměť (Loeb a kol., 2018).

Ve studii (Deserno, Sterzer, Wüstenberg, Heinz, & Schlagenhauf, 2012) je demonstrováno, že narušený výkon v WM není charakterizován pouze hypofrontalitou a redukovanou aktivitou v PAR, ale že výsledná desorganizace u jedinců se schizofrenií má zdroj v reciproční funkční dyskonektivitě v rámci frontoparietální exekutivní sítě jako celku. Vskutku – výsledky studie (Grot a kol., 2017) se s tímto tvrzením shodují. U zdravých subjektů dochází během kognitivního výkonu WM k rozpojení frontoparietální a default mode sítě (dále jen DMN), která je běžně aktivována tehdy, když člověk není soustředěn na vnější svět a mozek je ve stavu bdělého odpočinku. Typickým příkladem zapojení této sítě je denní snění, při němž aktivita v DMN dominuje. Při vyšších kognitivních nárocích během testové situace je u schizofreniků oproti kontrole zvýšená konektivita mezi frontoparietální a DMN sítí, což může být projevem kompenzace snížené aktivity frontoparietální sítě jako

takové. U kontrolních subjektů totiž zpravidla během úlohy k rozpojení těchto dvou sítí dochází ve vyšší míře (Godwin, Ji, Kandala, & Mamah, 2017).

Do dnešního dne byla většina neuropsychologických studií provedena jedincích se schizofrenií s tzv. pozdním nástupem klinických příznaků (18 let a více). Ve studii (Loeb a kol., 2018) byla měřena funkční konektivita u pacientů s tzv. brzkým nástupem klinických příznaků (13 let a méně), která je uznávána jako závažnější forma schizofrenie s širší škálou patologických příznaků a horší prognózou. Hypoteticky by pak měla být u pacientů s brzkým nástupem klinických příznaků funkční konektivita podobně kvalitativně alterovaná jako u pacientů s pozdním nástupem klinických příznaků s tím, že z hlediska kvantity by změny konektivity měly být dokonce drastičtější. Konzistentně se studiemi na dospělých jedincích se schizofrenií byla u adolescentních jedinců se schizofrenií oproti kontrole naměřena hypoaktivita v regionech souvisejících s WM (frontální a parietální kortex). Zároveň podobné, ač ne tak rozsáhlé změny, byly detekovatelné i u příbuzných prvního stupně (sourozenců) jedinců se schizofrenií. Ti se v závislosti na míře hypoaktivity zmíněných regionů řadí mezi zdravou kontrolu a jejich sourozence se schizofrenií. Lze pozorovat, že míra aktivity ve frontoparietální síti pozitivně koreluje s výsledky v testech WM. Tyto výsledky nasvědčují existenci endofenotypu na úrovni hypofrontality při zapojení WM u schizofrenie a mimo jiné také svědčí o vlivu genetické zátěže u tohoto onemocnění.

Dalším detekovaným funkčním endofenotypem u schizofrenie, který je relativně specifický pro spektrum psychotických poruch, je alterovaná konektivita DLPFC-hipokampus sítě při zapojení WM (Schneider a kol., 2017).

Studie, které diskutují WM, se shodují na alterované konektivě ve specifických neurálních okruzích u schizofrenie. Vystává nicméně otázka, zda se tato funkční změna projektuje pouze během vykonávání úlohy nebo (i) v relativním klidu. Ve studii (Repovš & Barch, 2012) byla tato problematika diskutována a data demonstrují, že funkční alterace ve specifických okruzích jsou zaznamenatelné ve stejném směru jak v relativním klidu, tak během testování. Obecně jsou deficity ve funkční konektivě u jedinců se schizofrenií korelovány s mírou celkové desorganizace (Chari a kol., 2019).

2.3 Kognitivní flexibilita

Kognitivní flexibilita (dále jen CF) je třetí, pro účely této práce i poslední, a zároveň nejkompexnější doménou elementárních EF. Podmínka pro zapojení CF je mimo jiné totiž i funkčnost IC a WM. Z vývojového hlediska dále mluvíme o funkci, která zraje se značným zpožděním oproti nižším EF. Co si ale pod poněkud abstraktním pojmem jako je *kognitivní flexibilita* vůbec můžeme představit?

Na CF lze nahlížet z několika aspektů. Tak např. schopnost mentální manipulace s prostorovou perspektivou je jedním z nich. Jdeme po ulici a přemýšlíme nad budovou, kterou míváme, jak by asi vypadala z jiného úhlu? Schopnost empatie, porozumění, pochopení a přijetí inter-individuální diverzity vyžaduje zapojení CF. Snažíme se na věci podívat z jiného úhlu pohledu (tentokrát míněno ve smyslu interpersonálním), využíváme dostupné atributy o jedinci, se kterým vedeme konverzaci, a mentálním vzorkováním, syntézou a jinými procesy se snažíme porozumět problematice „jeho očima.“ Takové manipulace s perspektivami by nebylo už z principu možné bez IC a WM. Někdy, ne-li vždycky, totiž ke změně perspektivy (chceme-li mentální reprezentace) potřebujeme inhibovat (nebo deaktivovat) perspektivu (respektive mentální reprezentaci), která jí předcházela tak, aby se v rámci WM vytvořil nový prostor pro manipulaci s nadcházející (Diamond, 2013).

Už samotné uvažování nad abstraktními pojmy, které diskutujeme v této práci, vyžaduje vysokou úroveň CF, ať už jde o manipulaci s jednoduchými mentálními reprezentacemi, a to v podobě úvahy o vztazích mezi proměnnými, jejich mentální asociace, či představa o vývoji každé jedné z nich. S trochou nadsázky lze říct, že CF je integrální projev lidské bytosti jako takové. CF je relativní evoluční novinka, která se u zvířat nachází pouze ve velmi jednoduché podobě. Často je CF citována v souvislosti s kreativitou. CF je totiž podstatou myšlení *outside the box*, které je aktivováno v případě, když se tradiční (naučené) způsoby řešení problémů stávají neefektivní a my musíme přijít s řešením novým, netradičním, tedy v jistém smyslu slova i kreativním. CF je vnímána jako opak kognitivní rigidity (Diamond, 2013).

2.3.1 Vývoj kognitivní flexibility

CF podléhá vývoji relativně se zpožděním oproti IC a WM. Skok ve vývoji je zaznamenán u dětí po nástupu na základní školu (7-9 let). Značně vyvinutá je potom CF již u dětí v 10-12 letech (Anderson, 2002; Dick, 2014). Během adolescence se pak CF dále, byť méně intenzivně, zdokonaluje. Během rané dospělosti je CF na vrcholu své efektivity a s narůstajícím věkem klesá její úroveň (Cepeda, Kramer, & Gonzalez de Sather, 2001).

Měření CF lze rozdělit do různě obtížných výkonových paradigmat. Tak např. nejjednodušším kategoriálním typem měření CF je tzv. reverzní (intra-dimenzionální) posun – vyžaduje po subjektu setrvat v soustředění na stejnou dimenzi objektu (stejný aspekt stimulu), zatímco vyžaduje změnu v charakteru odpovědi na tuto dimenzi. V praxi to vypadá tak, že úloha vyžaduje po subjektu, aby stiskl levé tlačítko, když se zobrazí kruh a pravé, když se zobrazí trojúhelník, zatímco během reverzní úlohy je odpověď revidována, tzn. subjekt má za úkol stisknout pravé tlačítko, když se zobrazí kruh a levé, když se zobrazí trojúhelník. Tento relativně jednoduchý typ úlohy jsou schopny úspěšně zvládnout již děti ve 3 letech. Schopnost flexibilně změnit charakter odpovědi je u dítěte totiž vyvinuta dříve než schopnost změnit způsob přemýšlení o aspektu stimulu/objektu samotném (Brooks, Hanauer, Padowska, & Rosman, 2003).

Chybí data komentující změnu v úrovni výkonu CF během stáří. Longitudinální studie s cílem porovnat vývoj CF v dětství, dospělosti a stáří by proto měly být iniciovány.

2.3.2 Měření kognitivní flexibility

Stejně jako tomu je v předešlých případech (u IC a WM) - i CF je v praxi nejčastěji měřena neuropsychologickými testy. Participant může být např. zaúkolován, aby vyjmenoval co nejvíce slov na různá počáteční písmena v rámci testu verbální fluence, nebo aby přišel s co nejvíce nápady jak využít stůl. Méně flexibilní participant skone u odpovědi jako je stolování, psaní úkolů, jiní, s vyšší mírou flexibility, po vyčerpání konzervovaných odpovědí dokáží přijít na originálnější využití, např. tancování na stole, ukrývání se pod stolem při dešti, využití stolu jako hudebního nástroje při bubnování apod.

Tzv. „*set-shifting*” schopnost je funkce CF. Tato funkce je zapojena, když potřebujeme jednat střídavě podle různých situačně relevantních pravidel. Schopnost *set-shiftingu* je

měřena pomocí úloh, kde se střídají kritéria výběru podle různých dimenzí v souladu s pravidly intra-dimenzionálního/extra-dimenzionálního posunu. Subjekt má za úkol sledovat sérii diskriminací (jedna dimenze je v danou chvíli na rozdíl od druhé pro rozhodování relevantní). Pro samotné učení je kritická zpětná vazba generovaná automaticky počítačem. V rámci intra-dimenzionálního posunu (IDS) subjekt diskriminuje na základě jedné konkrétní dimenze např. barvy či tvaru objektu. Během následující reverzní fáze IDS subjekt diskriminuje v rámci stejné dimenze s rozdílem, že předešlá nekorektní odpověď se stává korektní a naopak (tzn. pakliže je v prvním pokusu relevantní dimenze barva objektu, konkrétně červená, v reverzní fázi bude správná volba objekt např. barvy zelené). Následuje extra-dimenzionální posun (EDS) – dimenze, která byla v předešlých fázích irelevantní se stává relevantní: pakliže během IDS byla relevantní barva objektu, nyní bude relevantní jeho tvar. A znovu, následuje reverzní fáze, tentokrát EDS, kdy subjekt rozlišuje opět na základě dimenze tvaru objektu a opět předešlá nekorektní odpověď je nyní brána jako korektní a naopak (zprvu je správná volba např. koule a v reverzní fázi krychle). Zjišťuje se, kolika chyb se subjekt během IDS a EDS dopustil a jejich vzájemný poměr. Examinace *set-shiftingu* jako funkce CF u jedinců se schizofrenií přináší zprávu o jeho dysfunkci u stejné populace (Pantelis a kol., 1999).

Wisconsinský test třídění karet

Příkladem komplexnějšího testu měřícího CF je široce využívaný *Wisconsin card sorting test* (dále jen WCST). Karty mohou být v tomto testu tříděny dle různých kritérií: tvaru, barvy, nebo čísla. Úkol participanta je na základě zpětných vazeb vydedukovat správné třídící kritérium, tedy flexibilně změnit fixaci na pravidlo pro třídění tehdy, když experimentátor podá zpětnou vazbu o tom, že se kritérium třídění změnilo. Jedinci se schizofrenií skórují v WCST signifikantně hůře než zdravá kontrola, což u nich nasvědčuje existenci exekutivní dysfunkce DLPFC charakteru (Cuesta, Peralta, Caro, & de Leon, 1995; Laurent a kol., 2001). Velmi častý typ chyby, který je u jedinců se schizofrenií pozorovatelný při narušeném výkonu v WCST, je perseverativní chyba (perseverace). Perseveraci lze interpretovat jako selhání v potlačení naučené odpovědi přes obdržení informace o její chybovosti. Perseverace je taktéž kardinální charakteristikou poškození frontálního laloku (Abbruzzese, Ferri, & Scarone, 1996; Braff a kol., 1991; Singh, Aich, & Bhattarai, 2017). Co víc, zjišťujeme, že lze subjekty na základě výkonu v WCST rozdělit do několika klinických skupin. Tak např. dle studie (Abbruzzese a kol., 1996) dělají jedinci s paranoidní schizofrenií více perseverativních chyb než jedinci se schizofrenií neparanoidní.

WCST nicméně vykazuje mnohé limitace, kromě CF totiž měří i jiné elementárnější funkce (např. pozornost a inhibici) a jejich vzájemnou interakci. Přirozeně, bez těchto funkcí by totiž CF nemohla fungovat. Čili mnohdy se úloha využívá pro testování prefrontální funkce jako unitární exekutivní jednotky bez důrazu na podíl každé jednotlivé funkce z nich.

Testování ve virtuální realitě

Přesto, že je CF v reálném životě nejčastěji procesována v nepředvídatelných a laboratorně jen těžko uchopitelných situacích, doposud je vědecky nejčastěji měřena konvenčními metodami (viz. neuropsychologické testy), které nemají potenciál reflektovat běžné životní situace v jejich plné šíři. Jednou z možností, jak překonat tento nedostatek, a přitom výlučně měřit CF, může být virtuální realita, na jejímž poli lze konstruovat design s vysokou ekologickou validitou. V rámci studie (Han, Young Kim, & Kim, 2012) byli participanté exponováni situaci, kdy měli za úkol udělat adekvátní rozhodnutí. Konkrétně po participantovi úloha vyžadovala výběr vhodné autobusové trasy tak, aby se participant, respektive jeho avatar, dostal včas na místo setkání. Tento virtuální test byl validován na jedincích se schizofrenií, u kterých bylo předpokládáno, že budou signifikantně méně kognitivně flexibilní oproti zdravé kontrole. A vskutku, oproti kontrole měli jedinci se schizofrenií tendenci ke zbrklým nekorektním rozhodnutím. Zpravidla první autobus v pořadí, který byl často jejich volbou, nevedl k včasnému příjezdu do bodu X. Ztráta motivace a narušený úsudek se často vyskytují v souvislosti se schizofrenií (Selten, Sijben, van den Bosch, Omloo-Visser, & Warmerdam, 1993). Tyto negativní symptomy mohou stát za nekorektními volbami, které vykazovali pacienti během této úlohy. Stejně tak úzkost a obecně negativní emocionální reaktivita mohly sehrát svou roli ve zbrklém usuzování u jedinců se schizofrenií (Myin-Germeys, van Os, Schwartz, Stone, & Delespaul, 2001).

2.3.3 Anatomické a funkční koreláty kognitivní flexibility

Zdá se, že narušená CF je asociována s excesivním uvolňováním dopaminu ve striatu. Toto tvrzení je v souladu s dopaminovou hypotézou schizofrenie, která předpokládá, že excesivní uvolňování dopaminu ve striatu zodpovídá do jisté míry za některé specificky psychotické příznaky, přičemž narušená CF (konkrétně reverzní učení) u jedinců se schizofrenií může být jedním z nich (Waltz, 2017). Stejně jako je tomu u zbytku EF, i zapojení CF je u jedinců se schizofrenií doprovázeno alterovanou aktivitou PFC. Na rozdíl od napříč

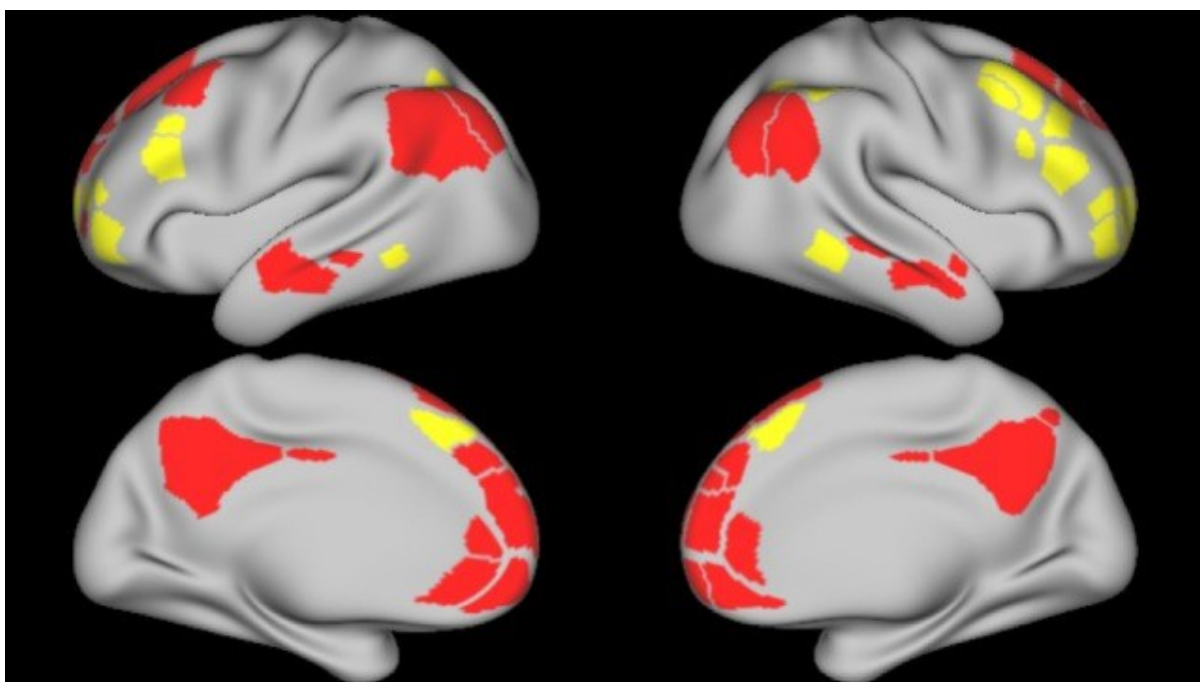
EF konzervované dysfunkce DLPFC je ale dysfunkce patrnější ve ventrolaterálním PFC (dále jen VLPFC; Cools, Clark, Owen, & Robbins, 2002; Waltz & Gold, 2007). Studie (Monchi, Petrides, Petre, Worsley, & Dagher, 2001) dokazuje, že tyto závěry jsou značně zjednodušující. CF u zdravých jedinců totiž v různých fázích úlohy aktivuje různé neurální regiony. Tak např. DLPFC zvyšuje aktivitu, když subjekt obdrží během WSCT úlohy jak pozitivní, tak negativní zpětnou vazbu, a to ve fázi, kdy musí být aktuální informace dána do vztahu s předcházejícími událostmi, které jsou dočasně uloženy v WM. Tato skutečnost je konzistentní s výše popsanou funkcí DLPFC v monitorování událostí v WM. V kontrastu s DLPFC, VLPFC zvyšuje aktivitu specificky během recepcce negativní zpětné vazby jakožto signálu pro změnu mentálního nastavení za účelem konfigurace nové odpovědi.

Bylo zjištěno, že léčba doposud farmaceuticky naivních prvo-epizodických jedinců se schizofrenií druho-generačními atypickými antipsychotiky po dobu šesti týdnů nejen, že alteruje výkon v CF v pozitivním směru, ale zároveň signifikantně zvyšuje cerebrální krevní průtok ACC. Výsledky studie (González-Blanch a kol., 2008) nicméně ukazují, že vliv antipsychotik na EF, potažmo CF zůstává kontroverzní – u některých pacientů shledává úspěch, u jiných nikoliv (Waltz, 2017). Jiná studie (Krabbendam a kol., 2009) nezávisle na předchozích výsledcích ukazuje signifikantně sníženou aktivitu anteriorního cingulárního gyru u jedinců se schizofrenií během funkce CF.

Někteří neurovědci uvažují o lidském mozku jako o fundamentálně prospektivním orgánu, který dokáže využívat informace ze vzpomínek a současného okamžiku a na jejich základě generovat predikce o budoucích událostech. Vskutku, velké množství našeho času trávíme rozjímáním o hypotetických situacích a snažíme se účelně předvídat důsledky našeho chování. A když už nic jiného, alespoň tím šetříme velké množství energie. Jak by asi vypadaly naše dny, když bychom museli veškeré možnosti testovat na základě metody pokusu a omylu. Mentální experimentování nám umožňuje právě CF. Jeden z fMRI výzkumů, který se touto problematikou zabýval, aplikoval CF na schopnost imaginovat budoucnost a došel k zajímavým poznatkům o neurálních korelátech této funkce v mozku. Bylo zjištěno, že aktivita mozku při zapojení CF v souvislosti s kreativitou podléhá zvýšenému propojení DMN se sítí frontoparietální a salientní. Zdá se, že tomu je přesně naopak než u WM, kde dochází spíše k rozpojení DMN a frontoparietální sítě. Během komplexnějších úloh měřících CF nejdříve dochází k propojení DMN a salientní sítě a až v pozdějších fázích dochází k aktivaci exekuce (frontoparietální síť) a jejímu propojení s DMN. Tato zjištění dokazují funkční komplexitu a neurální dynamičnost při využití CF,

která reflektuje jednak závislost spontánní kognice na *top-down* kontrole, a jednak závislost na cíleném zaměření vnitřní pozornosti během kreativního plánování (Roberts a kol., 2017).

Salientní síť, která je reprezentována zejména anteriorní insulou, popřípadě ACC, má potom, podle všeho, funkci nejen ve zpracování emocionálních odpovědí, ale (v souvislosti s vyššími EF) i ve vysoko-úrovňové kognitivní kontrole a pozornostním zpracování podnětů. Insula funguje jako integrální mediátor dynamických interakcí mezi neurálními sítěmi. Segreguje nejrelevantnější z interních a externích stimulů a tím usměrňuje chování určitým směrem (Menon & Uddin, 2010).



Obrázek 5: Oblasti frontoparietální sítě a DMN. Snímaná aktivita mozku vytváří mapu barevných oblastí, které představují frontoparietální síť (žlutá) a DMN (červená), jejichž funkční propojení je podmínkou pro kreativní proces a naopak - jejich rozpojení pozorujeme u výkonu pracovní paměti. Horní obrázky reprezentují zvlášť pravé a levé laterální oblasti mozku. Dolní obrázky reprezentují levé a pravé mediální oblasti (Godwin a kol., 2017).

Model kontra aktivace DMN a frontoparietální sítě je nicméně shledán mnohem výrazněji konzervovaným. Toto paradigma, které reprezentuje např. proces WM a zároveň neplatí u CF, totiž předpokládá, že je jedinec motivován buď zaměřit externí pozornost (za aktivity frontoparietální sítě), anebo zaměřit pozornost interní (za aktivity DMN), přičemž vzájemná aktivace těchto dvou sítí negativně koreluje. Jak ale již bylo demonstrováno, ne vždy požadavky na úlohu kladou důraz na tuto disociaci. Nově vyvstávající důkazy právě předpokládají, že tyto dvě sítě mohou v případě potřeby současně kooperovat, a to zpravidla během aktivace na cíl zaměřené kognice v rámci CF jako např. při plánování (Beaty,

Benedek, Barry Kaufman, & Silvia, 2015; Gerlach, Spreng, Madore, & Schacter, 2014; Spreng, Stevens, Chamberlain, Gilmore, & Schacter, 2010).

Na poli neuropsychologie se zejména v rámci kreativity zasloužila o značnou pozornost již zmiňovaná DMN. Konkrétně se za centrální oblast v DMN považuje precuneus (Heinonen a kol., 2016; Takeuchi a kol., 2011). Kreativita ale stále zůstává kontroverzním tématem. Zatímco v minulosti totiž byla posuzována zejména jako funkce spontánní imaginace, která má podklad v DMN, dnes už vědci kladou čím dál větší důraz na zapojení kontrolní exekuce (frontoparietální sítě) během kreativního myšlení (Beaty a kol., 2015; Heinonen a kol., 2016). Do jaké míry jedna složka kreativity převažuje nad druhou zůstává otázkou budoucího výzkumu, už nyní je ale jasné, že obě sítě jsou pro účely kreativity nezbytné.

Návrh výzkumného projektu

1. Cíle výzkumu

Daný výzkum si klade za cíl prohloubit současné povědomí o exekutivní dysfunkci u poruch schizofrenního spektra na vzorku české populace. Konkrétně má výzkum za cíl replikovat dosavadní poznatky o změně aktivity mozku v klidovém stavu u jedinců s diagnózou poruchy schizofrenního spektra po první psychotické epizodě (dále jen FES) v porovnání s jejich zdravými příbuznými prvního stupně (sourozenci; dále jen UFDR) a zdravými jedinci (kontrolní skupina; dále jen HC) pomocí snímání MRI. Dále je problematika výzkumu zaměřena na detekci rozdílů ve výkonu jednotlivých skupin ve vybraných neuropsychologických testech měřících vybrané exekutivní dimenze (inhibiční kontrola, pracovní paměť, kognitivní flexibilita).

Výzkumný vzorek obsahuje krom kontrolních jedinců, jedinců diagnostikovaných poruchou schizofrenního spektra i zdravé sourozence diagnostikovaných jedinců, a to vzhledem ke skutečnosti, že sourozenci vykazují blízkou podobnost genetické informace. Za předpokladu, že jsou onemocnění schizofrenního spektra z velké části dědičně podmíněná, UFDR by měli vykazovat tzv. intermediární fenotyp (jinak taky endofenotyp) - heritabilní marker charakteristický pro určité onemocnění. Tedy úroveň exekutivních funkcí (měřeno pomocí neuropsychologických testů) a alterace mozkové aktivity (měřeno pomocí MRI) UFDR by měla být alespoň částečně narušená/změněná oproti kontrolní skupině (v podobném směru jako je tomu u jedinců diagnostikovaných schizofrenií), ale ne do té míry jako je tomu u populace se schizofrenií. Vskutku, kognitivní deficit byl již v několika studiích u schizofrenie shledán jako signifikantní endofenotyp, pro více informací studie Knytl a kol. (2019) a nebo rozsáhlá meta-analýza Snitz, MacDonald, & Carter (2006) diskutující potenciální putativní kognitivní endofenotypy v souladu s podobným výzkumným designem, který je aplikován v tomto návrhu (tj. zapojení UFDR pro detekci heritability).

Při stále rozporuplném povědomí o etiopatogenezi poruch schizofrenního spektra se hledání endofenotypů jeví jako opodstatnění směr recentního výzkumu. Výzkum si tedy zároveň klade za cíl replikovat poznatky o exekutivní dysfunkci jako endofenotypu u poruch schizofrenního spektra.

Výzkumný projekt si klade následující otázky:

- (1) Vykazují FES exekutivní deficit?
- (2) V jakých exekutivních doménách tento deficit spočívá?
- (3) Vykazují FES změněnou funkční klidovou aktivitu mozku? V jakých oblastech?
- (4) Vykazují exekutivní deficit i sourozenci FES (UFDR)? Je kvantitativně a/nebo kvalitativně odlišný od deficitu u FES?
- (5) Vykazují UFDR změněnou funkční klidovou aktivitu mozku? Je kvantitativně a/nebo kvalitativně odlišná od změny klidové funkční mozkové aktivity u FES?

Na otázky navazují testovatelné hypotézy:

H1: FES vykazují deficity alespoň v jedné z exekutivních domén: inhibiční kontrola, pracovní paměť, kognitivní flexibilita (měřeno neuropsychologickými testy).

H2: FES vykazují změnu funkční klidové aktivity mozku v exekutivně-specifických neurálních okruzích (měřeno pomocí MRI).

H3: UFDR vykazují dle výsledků v neuropsychologických testech alespoň u jedné exekutivní domény intermediální fenotyp.

H3a: UFDR skórují v neuropsychologických testech měřících alespoň jednu exekutivní doménu hůře než HC.

H3b: UFDR skórují v neuropsychologických testech měřících alespoň jednu exekutivní doménu lépe než FES.

H4: UFDR vykazují podobné změny funkční klidové aktivity mozku jako FES (oproti HC), nicméně ne tak signifikantní (měřeno pomocí MRI).

2. Design výzkumného projektu

Tento kvantitativní výzkumný projekt, který bude mít charakter srovnávací studie, bude ověřovat exekutivní dysfunkci a funkční klidovou aktivitu mozku u FES a UFDR v porovnání s HC na vzorku české populace.

Návrh výzkumu teoreticky i metodicky navazuje na zahraniční studie zkoumající stejnou problematiku. Výzkum si klade za cíl zreplikovat výsledky zahraničních studií v české populaci a popřípadě přinést poznatky, které předcházející studie budou doplňovat a obohacovat. Jedním z hlavních limitů řešených studií v teoretickém přehledu této práce je totiž absence detekce genetického podkladu kognitivních fenotypů u schizofrenních jedinců. Většina výzkumů, které aspirují na získání dědičných charakteristik poruch

schizofrenního spektra, se zabývá spíše biochemickými nebo molekulárními endofenotypy, přičemž data o kognitivních výkonech a mozkové aktivitě jako dědičných faktorech tohoto onemocnění zatím nemají příslušné metodologické ukotvení. Potenciál využití dat o exekutivní dysfunkci u jedinců nemocných se schizofrenií zůstává nenaplněn. Přidanou hodnotou tohoto výzkumu by tedy byl závěr z jeho sekundárního cíle (viz. H3 a H4), tj. případné potvrzení intermediárního fenotypu u UFDR by nasvědčovalo existenci genetického podkladu pro exekutivní dysfunkci v doménách IC, WM a/nebo CF u poruch schizofrenního spektra. Kam až sahá moje informovanost, tyto konkrétní exekutivní domény v souvislosti s FES a UFDR doposud na vzorku české populace nebyly testovány.

Veškerý sběr dat by proběhl v budově Národního ústavu duševního zdraví (NUDZ, Topolová 748, Klecany) počínaje sběrem demografických a klinických dat strukturovaným rozhovorem vedeným psychiatrem, nebo klinickým psychologem. Další data budou k dispozici z výsledků neuropsychologických testů - testování rovněž bude probíhat v NUDZu. Na totožném místě budou sesbírána i data ze snímání klidové mozkové aktivity (pomocí MRI).

Celkově se jedná o poměrně náročný projekt z hlediska realizace. Jedním z hlavních úskalí může být samotný sběr participantů. K úspěšnému naplnění cíle projektu je totiž třeba, aby testování absolvovali HC a FES, ale zejména i jejich UFDR. Doba trvání se odhaduje na 2-5 let.

Uvádím široký interval doby trvání projektu, protože časový harmonogram tohoto projektu záleží zejména na ochotě subjektů se dostavit a nechat testovat (míra této ochoty dle zkušeností v čase fluktuuje). Dalším úskalím je finanční náročnost projektu, ta by musela být pokryta grantem pro výzkumné projekty jednoho z pracovních týmů NUDZ (případně jiným externě zažádaným grantem, např. pro státní sféru v rámci Ministerstva zdravotnictví, ČR). Největší podíl financí by byl pravděpodobně investován do spravování MRI. Další finance budou směřovat v podobě platu personálnímu týmu. Projekt vyžaduje začlenění alespoň jednoho (nejlépe dvou) psychiatrů, nebo klinických psychologů pro diagnostiku a vedení krátkých strukturovaných rozhovorů, dále alespoň dva výzkumné pracovníky pro administraci neuropsychologických testů, jednoho technika pro obsluhu MRI a statistického analytika. Další náklad spočívá ve finanční odměně za účast ve studii, a to minimálně pro zdravé účastníky.

3. Výzkumný soubor

Výzkumný soubor se bude skládat z jedné klinické a dvou komparativních skupin. Subjekty budou příslušníci české národnosti (s trvalým bydlištěm v ČR). Klinická skupina bude reprezentovat populaci subjektů české národnosti po prodělání první epizody onemocnění schizofrenního spektra (FES). FES musí splňovat diagnostická kritéria - diagnostikování budou psychiatrem, nebo klinickým psychologem běžným diagnosticko-klinickým procesem pomocí *ICD-10*, dle kritérií budou do skupiny FES spadat subjekty s diagnostikovanou schizofrenií (F20.x), akutní psychózou (F23.x) a schizoafektivní poruchou (F25.x). FES budou testováni v klinicky stabilním stavu na konci jejich první psychiatrické hospitalizace (nejpozději do jednoho roku od počátku jejich 1. psychotické epizody) a během symptomatické remise podle *Andreasen remission criteria* (2005). Další skupinu, tentokrát komparativní, budou tvořit reprezentanti populace zdravých jedinců české národnosti s vysokým rizikem pro propuknutí poruchy, tj. zdraví příbuzní (jedinců s poruchou schizofrenního spektra) prvního stupně (UFDR). Podmínka pro účast zdravých subjektů ve studii bude absence prodělaného psychiatrického onemocnění v minulosti. Za účelem kontroly splnění této podmínky budou zdraví subjekty podrobeny *the Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI). Neshoda diagnostik, přítomnost neurologické léze, organického poškození mozku, komorbidního psychiatrického či somatického onemocnění, specifické poruchy učení a jiných faktorů, které mohou vést k narušení kognitivního výkonu, povede k následnému vyloučení subjektů ze studie, a to bez rozdílu u všech tří skupin.

Sběr FES subjektů bude probíhat ve spolupráci s psychiatrickými zařízeními v Praze, ale i zbytku České republiky. Pacienti budou oslovováni svými psychiatry na konci jejich první psychiatrické hospitalizace s nabídkou účasti na výzkumu. V případě projevení zájmu budou výzkumnému týmu zaslány kontaktní údaje pacienta. Pacienti budou telefonicky kontaktováni výzkumným pracovníkem a budou informováni o nutnosti zapojení jejich sourozenců ve studii. Budou požádáni, aby v případě trvajícího zájmu kontaktovali své sourozence, pakliže by i ti projeвили zájem, byli by kontaktováni samotným výzkumným pracovníkem.

Všichni účastníci studie musí podepsat informovaný souhlas. Informovaný souhlas mimo jiné obsahuje informaci o tom, že účastníci mohou ze studie v jakékoliv fázi a bez uvedení důvodu odstoupit.

4. Výzkumné metody

Základní demografická data [věk, vzdělání, pohlaví, zaměstnanecký status, délka neléčené psychózy (DUP) a medikační dávka v chlorpromazin ekvivalentech (CHLPZ)] budou získána během úvodního klinického strukturovaného rozhovoru. Závažnost psychotických symptomů u FES subjektů bude posuzována pomocí pozitivně-negativní škály syndromu (PANSS; Kay a kol., 1987) a k posouzení kvality života bude využita krátká verze *quality of life* (QOL) dotazníku WHOQOL-BREF (THE WHOQOL Group, 1998) standardizováno pro českou populaci (Dragomirecká & Bartonová, 2006).

Kognitivní testy měřící exekutivní funkce budou administrovány trénovanými psychology. Kompozice neuropsychologické baterie je vytvořena tak, aby pokryla v teoretickém přehledu diskutované elementární dimenze EF (inhibiční kontrola, pracovní paměť, kognitivní flexibilita). Všechny testy měřící jednotlivé EF jsou blíže představeny v literárně-přehledové části této práce. Doména inhibiční kontroly bude testována *interferenčním* testem (orig. Stroop Color-Word Interference Test CWT; Stroop, 1935) upraveno pro českou populaci (Krivá, 2013) a *antisakádickou* úlohou (orig. Antisaccadic Task; Hallet, 1978) - viz. kapitola 2.1.2. Obě úlohy měří vyjma inhibiční kontroly rovněž rychlost zpracování. *Antisakádická* úloha měří navíc psychomotorickou rychlost. Pracovní paměť bude měřena pomocí *N-back* úlohy (orig. N-back task; Kirchner, 1958), konkrétně bude využito modifikované *2-back* paradigma (León-Domínguez, Martín-Rodríguez & León-Carrión, 2015) a dále bude pracovní paměť měřena pomocí prostorové *backward-digit span* úlohy, která je součástí WAIS-III matice (Wechsler, 2010) - viz. kapitola 2.2.2. Jako nástroj na měření kognitivní flexibility bude využit *Wisconsinský test třídění karet* (orig. Wisconsin Card Sorting Test WCST; Berg & Grant, 1948), 1. české vydání (Doležálek & Telecká, 2013) a test *verbální fluence* (orig. Verbal Fluency task; Thurstone, 1962), české vydání (Preiss a kol., 2002) - viz. kapitola 2.3.2. Přítomnost konfabulací a perseverací v testu *verbální fluence* přitom naznačuje existenci inhibičního deficitu. Každá z exekutivních domén bude tedy měřena dvěma neuropsychologickými testy. Pro výzkumné účely bude třeba instrukce *antisakádického* a *N-back* testu přeložit do českého jazyka. Kritérium pro výběr neuropsychologických testů byla zejména maximalizace specifity pro měření jednotlivých EF tak, aby byla testována výlučně konkrétní exekutivní doména nezávisle na ostatních. Toto zdánlivě jednoduché kritérium není vždy možno absolutně splnit (jednotlivé testy EF totiž mnohdy testují hned několik kognitivních funkcí zároveň). Exekutivní domény

budou testovány v pořadí, ve kterém jsou zde uvedeny. Celková doba testování by neměla přesáhnout dvě hodiny.

Klidová mozková funkční konektivita bude měřena pomocí magnetické rezonance (MRI). Strukturní a funkční snímky budou pořízeny přístrojem Siemens MAGNETOM Prisma 3T (NUDZ). Snímky budou pořízeny během klidového stavu - subjekty budou požádány, aby zavřely oči, relaxovaly a držely hlavu v klidu.

5. Způsob zpracování dat

Statistická analýza demografických a klinických dat

K odhalení možných rozdílů distribuce demografických proměnných (pohlaví a vzdělání) mezi skupinami bude využit Fisherův test. Věk a klinické proměnné (PANSS, DUP, CHLPZ a QOL) budou testovány Kruskal-Wallis testem vzhledem k předpokladu nenormálního rozložení.

Statistická analýza dat z neuropsychologických baterií

Pro hledání rozdílů ve výkonu v neuropsychologických testech jednotlivých skupin (FES, UFDR a HC) budou hrubé skóry všech 6 testů převedeny na z-skóry a hodnoty dvou testů měřících jednu exekutivní doménu budou vždy zprůměrovány (tzn. pro jednu exekutivní doménu se bude dále pracovat pouze s jednou hodnotou). Rozdíly výsledků testů budou porovnány vzhledem k předpokládanému nenormálnímu rozložení pomocí neparametrického Kruskal-Wallis testu. V případě statistické signifikance Kruskal-Wallis testu bude využita analýza *post hoc* pro porovnání jednotlivých dvojic skupin v jednotlivých doménách EF. Za účelem zjištění konkrétních rozdílů mezi skupinami použijeme Dunn test s Benjamini-Hochberg korekcí pro mnohočetná porovnání. K odhalení možných rozdílů mezi pohlavími v každé skupině zvlášť budou data testována neparametrickým testem Mann-Whitney.

Statistická analýza zobrazovacích dat klidové funkční mozkové aktivity

Funkční konektivita při snímání mozkové aktivity během klidového stavu bude vypočtena pomocí ROI-to-ROI analýzy. Tento přístup zahrnuje primárně exploraci

signifikantně aktivních regionů v mozku (tj. lokálních maxim ve statistické mapě) a mimo jiné také objevuje různé vzorce mozkové aktivity za různých podmínek (v našem případě půjde o klidovou mozkovou aktivitu). Funkční ROI-to-ROI analýza následně umožňuje identifikaci voxelů a detekci anatomicky izolovaných regionů v mozku, které vykazují koherentní společnou (tedy funkční) odpověď. ROI budou následně definovány podle funkčních „seeds“ a sítí dle standardizovaného atlasu (FSL Harvard-Oxford Atlas). Ke zjištění rozdílu mozkové aktivity mezi FES, UFDR a HC bude použita analýza rozptylu (ANOVA) a následně bude aplikována *post hoc* analýza k testování konkrétních rozdílů mezi skupinami, které vyšly na základě analýzy rozptylu (ANOVA) jako signifikantní, a to za použití korekce pro mnohočetná porovnávání. Pro statistickou analýzu bude použit R software verze 3.3.2. Ve všech testech bude probíhat porovnání s hladinou významnosti $\alpha = 0,05$.

6. Etika navrhovaného výzkumu

Participantů musí pro účast na výzkumu udělit písemný informovaný souhlas. Participantů budou informováni o právu na to kdykoliv z účasti na výzkumu odstoupit. Účast na výzkumu je zcela dobrovolná. Anonymita účastníků bude zajištěna. V projektu neshledávám žádná etická úskalí - neuropsychologické testy a vyšetření MRI nejsou z etického hlediska spekulativní. Výzkumný projekt musí být odsouhlasen Etickou komisí NUDZ, Topolová 748, 250 67 Klecany.

7. Diskuze

Stabilně replikovaným deficitem u poruch schizofrenního spektra (zejména schizofrenie) je exekutivní dysfunkce, která je v praxi měřena pomocí neuropsychologických testů. Vystává otázka, jak rozdílným způsobem mozek u jedinců se schizofrenií zraje, které okruhy a jak jsou v souvislosti s EF v jejich mozku alterovány. Zatímco alterace aktivity fronto-parietálního okruhu je u jedinců se schizofrenií poměrně stabilně replikovaným korelátem napříč veškerými EF, jiné změny jsou pro každou funkci specifické. Tak např. za inhibiční kontrolu zodpovídá do velké míry aktivita inferiorního frontálního gyru (Aron, Robbins, & Poldrack, 2004). Důležitým předpokladem pro potlačení salientní odpovědi je zároveň funkční propojení anteriorního cingulárního kortexu a mediálního prefrontálního kortexu. Změna aktivity IFG (Aron, Fletcher, Bullmore, Sahakian, & Robbins, 2003;

Jacobson McEwen a kol., 2014; Tsujii, Mikawa, Adachi, Hirose, & Shirakawa, 2018) a změna funkčního propojení ACC a mPFC (Fryer a kol., 2019) byla u jedinců se schizofrenií opakovaně detekována. Pracovní paměť se zdá být taktéž distribuovaná do několika prostorově oddělených regionů - dorsolaterální prefrontální kortex, parietální kortex, anteriorní cingulární kortex hrají zásadní roli. U jedinců se schizofrenií pozorujeme při úlohách vyžadujících pracovní paměť změny zejména v aktivitě DLPFC (Dauvermann a kol., 2017; Glahn a kol., 2005) a ACC (Glahn a kol., 2005). Při kreativní manipulaci podněty, jež je asociována s kognitivní flexibilitou, pozorujeme funkční propojení defaultní a fronto-parietální sítě (Roberts, 2017). U jedinců se schizofrenií byla s deficientní kognitivní flexibilitou asociována změna aktivity ve ventrolaterálním prefrontálním kortexu (Cools, Clark, Owen, & Robbins, 2002; Waltz & Gold, 2007).

Interpretace výsledků jednotlivých studií má nicméně své limity. Význačným konstruktivním problémem je např. samotná metodika testování EF. Jednotlivé testy mají svá pro a proti, obecně ale lze říci, že výsledky měření totožné funkce různými testy nikdy nejsou u jednoho respondenta identické. Další limitací je samotná kategorizace EF, která není zdaleka sjednocená. Pro účely této práce např. pracuji s elementárními kategoriemi EF jako jsou inhibiční kontrola, pracovní paměť a kognitivní flexibilita. V jiné literatuře jsou tyto dimenze shrnuty pod více obecnou kategorii *kognitivní funkce*. V širším smyslu slova se pak dá referovat o EF dokonce jako o schopnosti plánovat, organizovat či kreativně přemýšlet. V jiné literatuře se o exekuci uvažuje jako o unitární funkci, která umožňuje řídit chování a kterou nelze rozčlenit do podřazených kategorií - v takovém případě lze odkazovat na reprezentativní aktivitu pouze fronto-parietální sítě.

Další limitace neuropsychologických interpretací poruch schizofrenního spektra spočívá v tom, že není kladen příznačný důraz na heritabilitu jednotlivých charakteristik této poruchy. Analýza neuropsychologických endofenotypů se jeví jako ideální způsob detekce latentních znaků, které jsou pro schizofrenii a ostatní onemocnění schizofrenního spektra charakteristické. Návrh výzkumného projektu v této práci předpokládá, že jedním z dědičných endofenotypů by mohl být exekutivní deficit a s ním asociované změny mozkové aktivity v diskutovaných neurálních okruzích. Detekce alespoň částečného exekutivního deficitu a změn v mozkové aktivitě u příbuzných pacientů se schizofrenií by nasvědčovala dědičnému podkladu této poruchy.

Na tkáňové úrovni není mozek příliš plastickým orgánem. Když se na jeho strukturu ale podíváme z fyziologického hlediska, zjistíme, že jde o velmi dynamický orgán. Na zážitku/činnosti závislá mozková aktivita totiž posiluje v mozku svou vlastní funkční konektivitu podobně, jako tomu předpokládá Hebbův synaptický zákon: “cells that fire together, wire together.” Dovolím si aplikovat tuto premisu na polemizaci o kýžené modulaci funkcí, které jsou u jedinců se schizofrenií shledány deficientní. Na základě rešerše jsou dysfunkční např. právě námi diskutované EF, jejichž korová síť je usazena ve fronto-parietálním kortexu. Jestliže známe neurální okruhy, které za samotnou exekuci stojí, pak už “jen” stačí tyto okruhy posílit jejich vlastní excesivní aktivitou. Jako východisko se nabízí trénink EF (Best, Milanovic, Iftene, & Bowie, 2019; Mak a kol., 2019; Subramaniapillai, Tremblay, Grassmann, Remington, & Faulkner, 2016), terapie medikací cílenou na receptci v žádoucích neurálních okruzích (Wiguna a kol., 2014) a další způsoby intervence (Diamond & Lee, 2011).

Centrální problematikou, kterou jsem se ostatně i zabývala v této práci, je definice neurálních okruhů, které jsou zapojeny v konkrétních experimentálně-behaviorálních paradigmatech během exekuce. Tím ale výzkum zdaleka není vyčerpán. V budoucích studiích je třeba replikovat tyto výsledky a soustředit se na jejich specifickou funkční modulaci u jedinců se schizofrenií např. pomocí metod kognitivní remediacce, medikace apod. Nabízí se i otázka aplikace teoretických poznatků shrnutých v této práci do klinické praxe. Snímání mozkové aktivity či neuropsychologické testování EF má totiž potenciál být začleněno do sylabu moderní diagnostiky, intervence a skríníngu vývoje poruch schizofrenního spektra.

Závěr

Pacienti s diagnózou poruchy schizofrenního spektra opakovaně vykazují deficity v exekutivních doménách inhibiční kontroly, pracovní paměti a kognitivní flexibility. Zapojení exekuce vykazuje aktivitu ve specifických neurálních sítích, které jsou v mozku tvořeny prostorově distribuovanými regiony – za hlavní koordinační centrum je přitom považován prefrontální kortex a jako hlavní funkční síť je diskutován exekutivní fronto-parietální okruh. Bližší lokalizace aktivity jednotlivých exekutivních domén v mozku pomocí MRI a dalších zobrazovacích metod nám umožňuje porovnat neurální koreláty mezi zdravou a schizofrenií diagnostikovanou populací. Na exekutivní deficity a alterované exekutivní okruhy u jedinců se schizofrenií je třeba se v budoucím výzkumu zaměřit s cílem modifikovat jejich aktivitu a) nově vznikajícími farmakologickými substancemi b) fundovanými programy kognitivní remediaci.

Na exekutivní deficity a alterované exekutivní okruhy u jedinců se schizofrenií je ale třeba se v budoucím výzkumu zaměřit i za účelem a) vypracování moderních neuropsychologických diagnostických kritérií b) včasné detekce rizikové populace s predispozicemi pro propuknutí této poruchy. Návrh mého výzkumu dále předpokládá, že schizofrenie (a ostatní poruchy schizofrenního spektra) spadají do okruhu poruch, která jsou charakteristická přítomností tzv. endofenotypů – neurobiologických, popř. neuropsychologických charakteristik asociovaných s daným onemocněním. Tyto charakteristiky jsou dědičné, tudíž do jisté míry detekovatelné i u zdravých jedinců, kteří sdílí vysokou podobnost genetické informace se svým příbuzným diagnostikovaným poruchou schizofrenního spektra. Cílem návrhu mého výzkumu je zmapovat tyto potenciálně dědičné charakteristiky v podobě funkčních korelátů v mozku a výkonů v testech exekutivních funkcí na jedincích se schizofrenií a jejich sourozencích. Získaná data je třeba následně zanalyzovat a vyvodit závěr o možné (ne)přítomnosti exekutivních endofenotypů u poruch schizofrenního spektra v české populaci. Případné závěry výzkumného projektu bude možno uplatnit v několika dílčích klinických odvětvích (farmakoterapie, skrining, diagnostika, prevence, intervence).

V této práci jsou shrnuty poznatky o exekutivní dysfunkci a základních funkčních a anatomických korelátech této dysfunkce u jedinců se schizofrenií v porovnání se zdravými jedinci. Pro ilustraci jsou zde demonstrovány nejběžněji užívané neuropsychologické testy,

z nichž vycházející data opakovaně shledávají exekutivní dysfunkce u jedinců se schizofrenií jako signifikantní charakteristiky.

Seznam použité literatury

- Abbruzzese, M., Ferri, S., & Scarone, S. (1996). Performance on the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia: Perseveration in clinical subtypes. *Psychiatry Research*, 64(1), 27–33.
- Alloway, T. P., Alloway, R. G., & Wootan, S. (2014). Home sweet home: Does where you live matter to working memory and other cognitive skills? *Journal of Experimental Child Psychology*, 124, 124–131.
- Anderson, P. (2002). Assessment and Development of Executive Function (EF) During Childhood. *Child Neuropsychology*, 8(2), 71–82.
- Andreasen, N. C., Carpenter, W. T., Kane, J. M., Lasser, R. A., Marder, S. R., & Weinberger, D. R. (2005). Remission in Schizophrenia: Proposed Criteria and Rationale for Consensus. *American Journal of Psychiatry*, 162(3), 441–449.
- Aron, A. R., Fletcher, P. C., Bullmore, E. T., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2003). Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nature Neuroscience*, 6(2), 115–116.
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(4), 170–177.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 417–423.
- Baddeley, A. (2010). Working memory. *Current Biology : CB*, 20(4), R136–40.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1994). Developments in the concept of working memory. *Neuropsychology*, 8(4), 485–493.
- Beaty, R. E., Benedek, M., Barry Kaufman, S., & Silvia, P. J. (2015). Default and Executive Network Coupling Supports Creative Idea Production. *Scientific Reports*, 5(1), 10964.
- Best, M. W., Milanovic, M., Iftene, F., & Bowie, C. R. (2019). A Randomized Controlled Trial of Executive Functioning Training Compared With Perceptual Training for Schizophrenia Spectrum Disorders: Effects on Neurophysiology, Neurocognition, and Functioning. *The American Journal of Psychiatry*, 176(4), 297–306.
- Bhattacharyya, S., Atakan, Z., Martin-Santos, R., Crippa, J. A., Kambeitz, J., Malhi, S., ... McGuire, P. K. (2015). Impairment of inhibitory control processing related to acute psychotomimetic effects of cannabis. *European Neuropsychopharmacology*, 25(1), 26–37.
- Braff, D. L., Heaton, R., Kuck, J., Cullum, M., Moranville, J., Grant, I., & Zisook, S. (1991). The Generalized Pattern of Neuropsychological Deficits in Outpatients With Chronic Schizophrenia With Heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test Results. *Archives of General Psychiatry*, 48(10), 891.
- Brooks, P. J., Hanauer, J. B., Padowska, B., & Rosman, H. (2003). The role of selective attention in preschoolers' rule use in a novel dimensional card sort. *Cognitive Development*, 18(2), 195–215.
- Cameron, A. M., Oram, J., Geffen, G. M., Kavanagh, D. J., McGrath, J. J., & Geffen, L. B. (2002). Working memory correlates of three symptom clusters in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 110(1), 49–61.
- Carriedo, N., Corral, A., Montoro, P. R., Herrero, L., & Rucián, M. (2016). Development of

- the updating executive function: From 7-year-olds to young adults. *Developmental Psychology*, 52(4), 666–678.
- Carter, C. S., Perlstein, W., Ganguli, R., Brar, J., Mintun, M., & Cohen, J. D. (1998). Functional hypofrontality and working memory dysfunction in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 155(9), 1285–1287.
- Cavallaro, R., Cavedini, P., Mistretta, P., Bassi, T., Angelone, S. M., Ubbiali, A., & Bellodi, L. (2003). Basal-corticofrontal circuits in schizophrenia and obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 54(4), 437–443.
- Cepeda, N. J., Kramer, A. F., & Gonzalez de Sather, J. C. M. (2001). Changes in executive control across the life span: Examination of task-switching performance. *Developmental Psychology*, 37(5), 715–730.
- Chai, W. J., Abd Hamid, A. I., & Abdullah, J. M. (2018). Working Memory From the Psychological and Neurosciences Perspectives: A Review. *Frontiers in Psychology*, 9, 401.
- Chang, C., Crottaz-Herbette, S., & Menon, V. (2007). Temporal dynamics of basal ganglia response and connectivity during verbal working memory. *NeuroImage*, 34(3), 1253–1269.
- Chari, S., Minzenberg, M. J., Solomon, M., Ragland, J. D., Nguyen, Q., Carter, C. S., & Yoon, J. H. (2019). Impaired prefrontal functional connectivity associated with working memory task performance and disorganization despite intact activations in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 287, 10–18.
- Cheng, H., Newman, S., Goñi, J., Kent, J. S., Howell, J., Bolbecker, A., ... Hetrick, W. P. (2015). Nodal centrality of functional network in the differentiation of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 168(1–2), 345–352.
- Chey, J., Lee, J., Kim, Y.-S., Kwon, S.-M., & Shin, Y.-M. (2002). Spatial working memory span, delayed response and executive function in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 110(3), 259–271.
- Collin, G., Scholtens, L. H., Kahn, R. S., Hillegers, M. H. J., & van den Heuvel, M. P. (2017). Affected Anatomical Rich Club and Structural–Functional Coupling in Young Offspring of Schizophrenia and Bipolar Disorder Patients. *Biological Psychiatry*, 82(10), 746–755.
- Cools, R., Clark, L., Owen, A. M., & Robbins, T. W. (2002). Defining the Neural Mechanisms of Probabilistic Reversal Learning Using Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging. *The Journal of Neuroscience*, 22(11), 4563.
- Cowan, N., AuBuchon, A. M., Gilchrist, A. L., Ricker, T. J., & Saults, J. S. (2011). Age differences in visual working memory capacity: not based on encoding limitations. *Developmental Science*, 14(5), 1066–1074.
- Cowan, N., Li, Y., Glass, B. A., & Scott Saults, J. (2018). Development of the ability to combine visual and acoustic information in working memory. *Developmental Science*, 21(5), e12635.
- Craig, F., Margari, F., Legrottaglie, A. R., Palumbi, R., Giambattista, C. de, & Margari, L. (2016). A review of executive function deficits in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12, 1191.
- Crawford, L. E., Landy, D. H., & Salthouse, T. A. (2016). Spatial Working Memory Capacity Predicts Bias in Estimates of Location. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, 42(9), 1434.
- Cuesta, M. J., de Jalón, E. G., Campos, M. S., & Peralta, V. (2009). Cognitive effectiveness

- of olanzapine and risperidone in first-episode psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 194(5), 439–445.
- Cuesta, M. J., Peralta, V., Caro, F., & de Leon, J. (1995). Schizophrenic syndrome and Wisconsin Card Sorting Test dimensions. *Psychiatry Research*, 58(1), 45–51.
- Datta, D., & Arnsten, A. F. T. (2018). Unique Molecular Regulation of Higher-Order Prefrontal Cortical Circuits: Insights into the Neurobiology of Schizophrenia. *ACS Chemical Neuroscience*, 9(9), 2127.
- Dauvermann, M. R., Moorhead, T. W., Watson, A. R., Duff, B., Romaniuk, L., Hall, J., ... Lawrie, S. M. (2017). Verbal working memory and functional large-scale networks in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 270, 86–96.
- Davidson, M. C., Amso, D., Anderson, L. C., & Diamond, A. (2006). Development of cognitive control and executive functions from 4 to 13 years: evidence from manipulations of memory, inhibition, and task switching. *Neuropsychologia*, 44(11), 2037–2078.
- Deserno, L., Sterzer, P., Wüstenberg, T., Heinz, A., & Schlagenhauf, F. (2012). Reduced Prefrontal-Parietal Effective Connectivity and Working Memory Deficits in Schizophrenia. *The Journal of Neuroscience*, 32(1), 12.
- Diamond, A. (1995). Evidence of Robust Recognition Memory Early in Life Even When Assessed by Reaching Behavior. *Journal of Experimental Child Psychology*, 59(3), 419–456.
- Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, 64(1), 135–168.
- Diamond, A., & Lee, K. (2011). Interventions shown to aid executive function development in children 4 to 12 years old. *Science (New York, N.Y.)*, 333(6045), 959–964.
- Dick, A. S. (2014). The development of cognitive flexibility beyond the preschool period: An investigation using a modified Flexible Item Selection Task. *Journal of Experimental Child Psychology*, 125, 13–34.
- Ferrara, M., Freda, F., Massa, R., & Carratelli, T. J. (2006). Frontal lobe syndrome or adolescent-onset schizophrenia? A case report. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 114(5), 375–377.
- Frydecka, D., Eissa, A. M., Hewedi, D. H., Ali, M., Drapała, J., Misiak, B., ... Moustafa, A. A. (2014). Impairments of working memory in schizophrenia and bipolar disorder: the effect of history of psychotic symptoms and different aspects of cognitive task demands. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8.
- Fryer, S. L., Roach, B. J., Ford, J. M., Donaldson, K. R., Calhoun, V. D., Pearlson, G. D., ... Mathalon, D. H. (2019). Should I Stay or Should I Go? fMRI Study of Response Inhibition in Early Illness Schizophrenia and Risk for Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 45(1), 158–168.
- Gerlach, K. D., Spreng, R. N., Madore, K. P., & Schacter, D. L. (2014). Future planning: default network activity couples with frontoparietal control network and reward-processing regions during process and outcome simulations. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(12), 1942.
- Glahn, D. C., Ragland, J. D., Abramoff, A., Barrett, J., Laird, A. R., Bearden, C. E., & Velligan, D. I. (2005). Beyond hypofrontality: A quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Human Brain Mapping*, 25(1), 60–69.

- Godwin, D., Ji, A., Kandala, S., & Mamah, D. (2017). Functional Connectivity of Cognitive Brain Networks in Schizophrenia during a Working Memory Task. *Frontiers in Psychiatry*, 8.
- Gold, J. M., Robinson, B., Leonard, C. J., Hahn, B., Chen, S., McMahon, R. P., & Luck, S. J. (2018). Selective Attention, Working Memory, and Executive Function as Potential Independent Sources of Cognitive Dysfunction in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 44(6), 1227–1234.
- Gollo, L. L., Roberts, J. A., & Cocchi, L. (2017). Mapping how local perturbations influence systems-level brain dynamics. *NeuroImage*, 160, 97–112.
- Gottwald, J. M., Achermann, S., Marciszko, C., Lindskog, M., & Gredebäck, G. (2016). An Embodied Account of Early Executive-Function Development: Prospective Motor Control in Infancy Is Related to Inhibition and Working Memory. *Psychological Science*, 27(12), 1600.
- Grot, S., Légaré, V. P., Lipp, O., Soulières, I., Dolcos, F., & Luck, D. (2017). Abnormal prefrontal and parietal activity linked to deficient active binding in working memory in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 188, 68–74.
- Gruner, P., & Pittenger, C. (2017). Cognitive inflexibility in obsessive-compulsive disorder. *Neuroscience*, 345, 243.
- Han, K., Young Kim, I., & Kim, J.-J. (2012). Assessment of cognitive flexibility in real life using virtual reality: A comparison of healthy individuals and schizophrenia patients. *Computers in Biology and Medicine*, 42(8), 841–847.
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C., & Triebel, K. L. (2013). Normal cognitive aging. *Clinics in Geriatric Medicine*, 29(4), 737–752.
- Harris, M. S. H., Rely, J. L., Keshavan, M. S., & Sweeney, J. A. (2006). Longitudinal studies of antisaccades in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia. *Psychological Medicine*, 36(4), 485–494.
- Harris, M. S. H., Reilly, J. L., Thase, M. E., Keshavan, M. S., & Sweeney, J. A. (2009). Response suppression deficits in treatment-naïve first-episode patients with schizophrenia, psychotic bipolar disorder and psychotic major depression. *Psychiatry Research*, 170(2–3), 150–156.
- Heinonen, J., Numminen, J., Hlushchuk, Y., Antell, H., Taatila, V., & Suomala, J. (2016a). Default Mode and Executive Networks Areas: Association with the Serial Order in Divergent Thinking. *PloS One*, 11(9).
- Heinonen, J., Numminen, J., Hlushchuk, Y., Antell, H., Taatila, V., & Suomala, J. (2016b). Default Mode and Executive Networks Areas: Association with the Serial Order in Divergent Thinking. *PloS One*, 11(9).
- Herweg, N. A., Weber, B., Kasparbauer, A., Meyhöfer, I., Steffens, M., Smyrnis, N., & Ettinger, U. (2014). Functional magnetic resonance imaging of sensorimotor transformations in saccades and antisaccades. *NeuroImage*, 102, 848–860.
- Holleran, L., Ahmed, M., Anderson-Schmidt, H., McFarland, J., Emsell, L., Leemans, A., & Cannon, D. M. (2014). Altered Interhemispheric and Temporal Lobe White Matter Microstructural Organization in Severe Chronic Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 39(4), 944–954.
- Hurtado, M. M., Triviño, M., Arnedo, M., Roldán, G., & Tudela, P. (2016). Are executive functions related to emotional intelligence? A correlational study in schizophrenia and borderline personality disorder. *Psychiatry Research*, 246, 84–88.

- Hutton, S. B., & Ettinger, U. (2006). The antisaccade task as a research tool in psychopathology: A critical review. *Psychophysiology*, 43(3), 302–313.
- Jacobson McEwen, S. C., Connolly, C. G., Kelly, A. M. C., Kelleher, I., O’Hanlon, E., Clarke, M., & Garavan, H. (2014). Resting-state connectivity deficits associated with impaired inhibitory control in non-treatment-seeking adolescents with psychotic symptoms. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 129(2), 134–142.
- Jankowska, A., Satała, G., Partyka, A., Wesołowska, A., Bojarski, A. J., Pawłowski, M., & Chłoń-Rzepa, G. (2019). Discovery and Development of Non-Dopaminergic Agents for the Treatment of Schizophrenia: Overview of the Preclinical and Early Clinical Studies. *Current Medicinal Chemistry*, 26(25), 4885–4913.
- Jansma, J. ., Ramsey, N. ., van der Wee, N. J. ., & Kahn, R. . (2004). Working memory capacity in schizophrenia: a parametric fMRI study. *Schizophrenia Research*, 68(2–3), 159–171.
- Kaladjian, A., Jeanningros, R., Azorin, J.-M., Grimault, S., Anton, J.-L., & Mazzola-Pomietto, P. (2007). Blunted activation in right ventrolateral prefrontal cortex during motor response inhibition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 97(1–3), 184–193.
- Keshavan, M. S., Collin, G., Guimond, S., Kelly, S., Prasad, K. M., & Lizano, P. (2019). Neuroimaging in Schizophrenia. *Neuroimaging Clinics*, 30(1), 73–83.
- Khurana, A., Romer, D., Betancourt, L. M., & Hurt, H. (2017). Working memory ability and early drug use progression as predictors of adolescent substance use disorders. *Addiction (Abingdon, England)*, 112(7), 1220–1228.
- Kim, C., Kroger, J. K., Calhoun, V. D., & Clark, V. P. (2015). The Role of the Frontopolar Cortex in Manipulation of Integrated Information in Working Memory. *Neuroscience Letters*, 595, 25.
- Knytl, P., Voráčková, V., Dorazilová, A., Rodriguez, M., Cvrčková, A., Kofroňová, E., ... Mohr, P. (2019). Neuroactive Steroids and Cognitive Functions in First-Episode Psychosis Patients and Their Healthy Siblings. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 390.
- Koziol, L. F., & Lutz, J. T. (2013). From Movement to Thought: The Development of Executive Function. *Applied Neuropsychology: Child*, 2(2), 104–115.
- Krabbendam, L., O’Daly, O., Morley, L. A., van Os, J., Murray, R. M., & Shergill, S. S. (2009). Using the Stroop task to investigate the neural correlates of symptom change in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 194(4), 373–374.
- Kray, J., Eber, J., & Lindenberger, U. (2004). Age differences in executive functioning across the lifespan: The role of verbalization in task preparation. *Acta Psychologica*, 115(2–3), 143–165.
- Laruelle, M., Abi-Dargham, A., van Dyck, C. H., Gil, R., D’Souza, C. D., Erdos, J., & Innis, R. B. (1996). Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(17), 9235–9240.
- Laurent, A., Duly, D., Murry, P., Foussard, N., Boccara, S., Mingat, F., ... d’Amato, T. (2001). WCST performance and schizotypal features in the first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 104(2), 133–144.
- León-Domínguez, U., Martín-Rodríguez, J. F., & León-Carrión, J. (2015). Executive n-back tasks for the neuropsychological assessment of working memory. *Behavioural Brain Research*, 292, 167–173.

- Loeb, M. F. F., Zhou, M. X., Craddock, M. K. E. S., Shora, M. L., Broadnax, M. D. D., Gochman, M. P., & Liu, D. S. (2018). Reduced Functional Brain Activation and Connectivity During a Working Memory Task in Childhood-Onset Schizophrenia. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 57(3), 166.
- Luciana, M., Conklin, H. M., Hooper, C. J., & Yarger, R. S. (2005). The development of nonverbal working memory and executive control processes in adolescents. *Child Development*, 76(3), 697–712.
- Macmillan, M. (2000). Restoring Phineas Gage: A 150th Retrospective. *Journal of the History of the Neurosciences*, 9(1), 46–66.
- Mak, M., Tyburski, E., Starkowska, A., Karabanowicz, E., Samochowiec, A., & Samochowiec, J. (2019). The efficacy of computer-based cognitive training for executive dysfunction in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 279, 62–70.
- Manoach, D. S. (2003). Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophrenia Research*, 60(2–3), 285–298.
- Melby-Lervåg, M., & Hulme, C. (2013). Is working memory training effective? A meta-analytic review. *Developmental Psychology*, 49(2), 270–291.
- Menon, V., & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Structure & Function*, 214(5–6), 655.
- Minzenberg, M. J., Laird, A. R., Thelen, S., Carter, C. S., & Glahn, D. C. (2009). Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 66(8), 811–822.
- Mischel, W., & Ebbesen, E. B. (1970). Attention in delay of gratification. *Journal of Personality and Social Psychology*, 16(2), 329–337.
- Moffitt, T. E., Arseneault, L., Belsky, D., Dickson, N., Hancox, R. J., Harrington, H., ... Caspi, A. (2011). A gradient of childhood self-control predicts health, wealth, and public safety. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(7), 2693–2698.
- Moffitt, Terrie E, Arseneault, L., Belsky, D., Dickson, N., Hancox, R. J., Harrington, H., ... Caspi, A. (2011). A gradient of childhood self-control predicts health, wealth, and public safety. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(7), 2693–2698.
- Monchi, O., Petrides, M., Petre, V., Worsley, K., & Dagher, A. (2001). Wisconsin Card Sorting Revisited: Distinct Neural Circuits Participating in Different Stages of the Task Identified by Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging. *The Journal of Neuroscience*, 21(19), 7733.
- Moore, A. B., Li, Z., Tyner, C. E., Hu, X., & Crosson, B. (2013). Bilateral basal ganglia activity in verbal working memory. *Brain and Language*, 125(3), 316–323.
- Murray, J., Theakston, A., & Wells, A. (2016). Can the attention training technique turn one marshmallow into two? Improving children's ability to delay gratification. *Behaviour Research and Therapy*, 77, 34–39.
- Myin-Germeys, I., van Os, J., Schwartz, J. E., Stone, A. A., & Delespaul, P. A. (2001). Emotional Reactivity to Daily Life Stress in Psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 58(12), 1137.
- Nissim, N. R., O'Shea, A. M., Bryant, V., Porges, E. C., Cohen, R., & Woods, A. J. (2016).

- Frontal Structural Neural Correlates of Working Memory Performance in Older Adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8.
- Osaka, M., Osaka, N., Kondo, H., Morishita, M., Fukuyama, H., Aso, T., & Shibasaki, H. (2003). The neural basis of individual differences in working memory capacity: an fMRI study. *NeuroImage*, 18(3), 789–797.
- Pantelis, C., Barber, F. Z., Barnes, T. R. ., Nelson, H. E., Owen, A. M., & Robbins, T. W. (1999). Comparison of set-shifting ability in patients with chronic schizophrenia and frontal lobe damage. *Schizophrenia Research*, 37(3), 251–270.
- Paulman, R. G., Devous, M. D., Gregory, R. R., Herman, J. H., Jennings, L., Bonte, F. J., ... Raese, J. D. (1990). Hypofrontality and cognitive impairment in schizophrenia: Dynamic single-photon tomography and neuropsychological assessment of schizophrenic brain function. *Biological Psychiatry*, 27(4), 377–399.
- Plebanek, D. J., & Sloutsky, V. M. (2019). Selective attention, filtering, and the development of working memory. *Developmental Science*, 22(1), e12727.
- Cavallaro, R., Cavedini, P., Mistretta, P., Bassi, T., Angelone, S. M., Ubbiali, A., & Bellodi, L. (2003). Basal-corticofrontal Circuits in Schizophrenia and Obsessive-Compulsive Disorder: A Controlled, Double Dissociation Study. *Biological Psychiatry*, 54(4).
- Radant, A. D., Dobie, D. J., Calkins, M. E., Olincy, A., Braff, D. L., Cadenhead, K. S., ... Tsuang, D. W. (2010). Antisaccade performance in schizophrenia patients, their first-degree biological relatives, and community comparison subjects: data from the COGS study. *Psychophysiology*, 47(5), 846–856.
- Raemaekers, M., Jansma, J. M., Cahn, W., Van der Geest, J. N., van der Linden, J. A., Kahn, R. S., & Ramsey, N. F. (2002). Neuronal Substrate of the Saccadic Inhibition Deficit in Schizophrenia Investigated With 3-Dimensional Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging. *Archives of General Psychiatry*, 59(4), 313.
- Ranlund, S., Adams, R. A., Díez, Á., Constante, M., Dutt, A., Hall, M.-H., ... Bramon, E. (2016). Impaired prefrontal synaptic gain in people with psychosis and their relatives during the mismatch negativity. *Human Brain Mapping*, 37(1), 351–365.
- Reilly, J. L., Frankovich, K., Hill, S., Gershon, E. S., Keefe, R. S. E., Keshavan, M. S., ... Sweeney, J. A. (2014). Elevated Antisaccade Error Rate as an Intermediate Phenotype for Psychosis Across Diagnostic Categories. *Schizophrenia Bulletin*, 40(5), 1011.
- Ren, X., Schweizer, K., Wang, T., Chu, P., & Gong, Q. (2017). On the relationship between executive functions of working memory and components derived from fluid intelligence measures. *Acta Psychologica*, 180, 79–87.
- Repovš, G., & Barch, D. M. (2012). Working Memory Related Brain Network Connectivity in Individuals with Schizophrenia and Their Siblings. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6.
- Reuter, B., Rakusan, L., & Kathmanna, N. (2005). Poor antisaccade performance in schizophrenia: An inhibition deficit? *Psychiatry Research*, 135(1), 1–10.
- Rhodes, S., & Cowan, N. (2018). Attention in working memory: attention is needed but it yearns to be free. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1424(1), 52–63.
- Richard-Devantoy, S., Orsat, M., Dumais, A., Turecki, G., & Jollant, F. (2014). Neurocognitive vulnerability: suicidal and homicidal behaviours in patients with schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, 59(1), 18–25.

- Ristic, J., & Enns, J. T. (2015). The Changing Face of Attentional Development. *Current Directions in Psychological Science*, 24(1), 24–31.
- Roberts, R. P., Wiebels, K., Sumner, R. L., Mulukom, V. van, Grady, C. L., Schacter, D. L., & Addis, D. R. (2017). An fMRI investigation of the relationship between future imagination and cognitive flexibility. *Neuropsychologia*, 95, 156.
- Sanford, N., Whitman, J. C., & Woodward, T. S. (2020). Task-merging for finer separation of functional brain networks in working memory. *Cortex*, 125, 246–271.
- Schneider, M., Walter, H., Moessnang, C., Schäfer, A., Erk, S., Mohnke, S., & Tost, H. (2017). Altered DLPFC–Hippocampus Connectivity During Working Memory: Independent Replication and Disorder Specificity of a Putative Genetic Risk Phenotype for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 43(5), 1114.
- Selten, J.-P. C. J., Sijben, N. E. S., van den Bosch, R. J., Omloo-Visser, J., & Warmerdam, H. (1993). The Subjective Experience of Negative Symptoms: A self-rating scale. *Comprehensive Psychiatry*, 34(3), 192–197.
- Senden, M., Deco, G., de Reus, M. A., Goebel, R., & van den Heuvel, M. P. (2014). Rich club organization supports a diverse set of functional network configurations. *NeuroImage*, 96, 174–182.
- Senkowski, D., & Gallinat, J. (2015). Dysfunctional Prefrontal Gamma-Band Oscillations Reflect Working Memory and Other Cognitive Deficits in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 77(12), 1010–1019.
- Simms, N. K., Frausel, R. R., & Richland, L. E. (2018). Working memory predicts children’s analogical reasoning. *Journal of Experimental Child Psychology*, 166, 160–177.
- Singh, S., Aich, T. K., & Bhattarai, R. (2017). Wisconsin Card Sorting Test performance impairment in schizophrenia: An Indian study report. *Indian Journal of Psychiatry*, 59(1), 88. h
- Slifstein, M., van de Giessen, E., Van Snellenberg, J., Thompson, J. L., Narendran, R., Gil, R., ... Abi-Dargham, A. (2015). Deficits in prefrontal cortical and extrastriatal dopamine release in schizophrenia: a positron emission tomographic functional magnetic resonance imaging study. *JAMA Psychiatry*, 72(4), 316–324.
- Snitz, B. E., MacDonald, A., Cohen, J. D., Cho, R. Y., Becker, T., & Carter, C. S. (2005). Lateral and Medial Hypofrontality in First-Episode Schizophrenia: Functional Activity in a Medication-Naive State and Effects of Short-Term Atypical Antipsychotic Treatment. *American Journal of Psychiatry*, 162(12), 2322–2329.
- Snitz, B. E., MacDonald, A. W., III, & Carter, C. S. (2006). Cognitive Deficits in Unaffected First-Degree Relatives of Schizophrenia Patients: A Meta-analytic Review of Putative Endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin*, 32(1), 179.
- Spreng, R. N., Stevens, W. D., Chamberlain, J. P., Gilmore, A. W., & Schacter, D. L. (2010). Default network activity, coupled with the frontoparietal control network, supports goal-directed cognition. *NeuroImage*, 53(1), 303.
- Steele, V. R., Aharoni, E., Munro, G. E., Calhoun, V. D., Nyalakanti, P., Stevens, M. C., ... Kiehl, K. A. (2013). A large scale (N=102) functional neuroimaging study of response inhibition in a Go/NoGo task. *Behavioural Brain Research*, 256, 529–536.
- Stepnicki, P., Kondej, M., & Kaczor, A. A. (2018). Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(8).

- Subramaniapillai, M., Tremblay, L., Grassmann, V., Remington, G., & Faulkner, G. (2016). The effect of an acute bout of exercise on executive function among individuals with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 246, 637–643.
- Takeuchi, H., Taki, Y., Hashizume, H., Sassa, Y., Nagase, T., Nouchi, R., & Kawashima, R. (2011). Failing to deactivate: The association between brain activity during a working memory task and creativity. *NeuroImage*, 55(2), 681–687.
- Taylor, H. G., & Clark, C. A. C. (2016). Executive function in children born preterm: Risk factors and implications for outcome. *Seminars in Perinatology*, 40(8), 520–529.
- Tiel, C., Sudo, F. K., Calmon, A. B., Tiel, C., Sudo, F. K., & Calmon, A. B. (2019). Neuropsychiatric symptoms and executive function impairments in Alzheimer's disease and vascular dementia: The role of subcortical circuits. *Dementia & Neuropsychologia*, 13(3), 293–298.
- Tsujii, N., Mikawa, W., Adachi, T., Hirose, T., & Shirakawa, O. (2018). Shared and differential cortical functional abnormalities associated with inhibitory control in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Scientific Reports*, 8(1), 4686.
- Vermeij, A., Beek, A. H. E. A. van, Reijds, B. L. R., Claassen, J. A. H. R., & Kessels, R. P. C. (2014). An exploratory study of the effects of spatial working-memory load on prefrontal activation in low- and high-performing elderly. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6.
- Waltz, J. A. (2017). The neural underpinnings of cognitive flexibility and their disruption in psychotic illness. *Neuroscience*, 345, 203–217.
- Waltz, J.A., & Gold, J. M. (2007). Probabilistic Reversal Learning Impairments in Schizophrenia: Further Evidence of Orbitofrontal Dysfunction. *Schizophrenia Research*, 93(1–3), 296.
- Wiguna, T., Guerrero, A. P. S., Honjo, S., Ismail, I., WR, N. S., & Kaligis, F. (2014). Executive Dysfunction among Children with Antipsychotic Treated Schizophrenia. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 12(3), 203.
- Yang, A. C., & Tsai, S.-J. (2017). New Targets for Schizophrenia Treatment beyond the Dopamine Hypothesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(8).
- Zhou, Y., Fan, L., Qiu, C., & Jiang, T. (2015). Prefrontal cortex and the dysconnectivity hypothesis of schizophrenia. *Neuroscience Bulletin*, 31(2), 207–219.
- Ziauddeen, H., Dikken, C., Kipps, C., Hodges, J. R., & McKenna, P. J. (2011). Negative schizophrenic symptoms and the frontal lobe syndrome: one and the same? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 261(1), 59–67.

Seznam obrázků

Obrázek 1: Schématické zobrazení protokolu prostorové <i>n back</i> úlohy.....	22
Obrázek 2: Multikomponentní model pracovní paměti	24
Obrázek 3: Oblasti frontoparietální dráhy.....	25
Obrázek 4: Oblasti frontoparietální sítě a DMN.....	32

Seznam zkratek

ACC	Anteriorní cingulární kortex (z ang. <i>anterior cingulate cortex</i>)
APA	American Psychological Association
CF	Kognitivní flexibilita (z ang. <i>cognitive flexibility</i>)
CHLPZ	Chlorpromazin
CWT	Color-Word Test
D2	dopamin-2
D3	dopamin-3
DLPFC	Dorsolaterální prefrontální kortex (z ang. <i>dorsolateral prefrontal cortex</i>)
DMN	Default Mode Network
DUP	Délka neléčené psychózy (z ang. <i>Duration of Untreated Psychosis</i>)
EDS	Extradimensional Shift
EF	Exekutivní funkce (z ang. <i>executive functions</i>)
FEF	Frontal Eye Field
FES	Prvo-epizodičtí schizofrenici (z ang. <i>First-episode Schizophrenics</i>)
GABA	Kyselina gama-aminomáselná (z ang. <i>gamma Aminobutyric acid</i>)
HC	Zdravá kontrolní skupina (z ang. <i>Healthy Controls</i>)
IC	Inhibiční kontrola (z ang. <i>inhibitory control</i>)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IDS	Intradimensional Shift
MINI	Mini International Neuropsychiatric Interview
MRI	Magnetická rezonance
NUDZ	Národní ústav duševního zdraví
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PAR	Parietální kortex
PET	Pozitronová emisní tomografie
PFC	Prefrontální kortex (z ang. <i>prefrontal cortex</i>)
QOL	Quality of Life
IFG	Inferiorní gyrus (z ang. <i>inferior gyrus</i>)
ROI	Region of Interest
THC	Tetrahydrokanabinol (z ang. <i>tetrahydrocannabinol</i>)
UFDR	Zdraví příbuzní prvního stupně (z ang. <i>Unaffected First-Degree Relatives</i>)
VLPFC	Ventrolaterální prefrontální kortex (z ang. <i>ventrolateral prefrontal cortex</i>)
WAIS	Wechslerova inteligenční škála pro dospělé
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
WHO	World Health Organization
WM	Pracovní paměť (z ang. <i>working memory</i>)